

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1907-1908. — N° 106

Travail du Laboratoire de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Lyon

ACTION DE QUELQUES MÉDICAMENTS
VASO-MOTEURS

(NITRITE D'AMYLE, ADRÉNALINE, ERGOT DE SEIGLE)

SUR LA

CIRCULATION PULMONAIRE

APPLICATIONS AU TRAITEMENT DES HÉMOPTYSIES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 9 Avril 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges PETITJEAN

Né le 18 Février 1880, à Besançon (Doubs).

Ex-Interne-Lauréat des Hôpitaux de Lyon

(Prix Bonnet 1904)

et de la Clinique des maladies infantiles,

Chef du Laboratoire de Thérapeutique à la Faculté.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Avril 1908



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1907-1908. — N° 106

Travail du Laboratoire de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Lyon

ACTION DE QUELQUES MÉDICAMENTS

VASO-MOTEURS

(NITRITE D'AMYLE, ADRÉNALINE, ERGOT DE SEIGLE)

SUR LA

CIRCULATION PULMONAIRE

APPLICATIONS AU TRAITEMENT DES HÉMOPTYSIES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 9 Avril 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges PETITJEAN

Né le 18 Février 1880, à Besançon (Doubs).

Ex-Interne-Lauréat des Hôpitaux de Lyon

(Prix Bonnet 1904)

et de la Clinique des maladies infantiles,
Chef du Laboratoire de Thérapeutique à la Faculté.

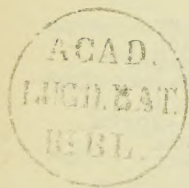


LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Avril 1908



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.
DOYEN HONORAIRE : M. LORTET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, BONDET, MAYET, SOULIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. LÉPINE
Cliniques chirurgicales		TEISSIER
Clinique obstétricale et Accouchements	}	BARD
Clinique ophtalmologique		PONCET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	}	JABOULAY
Clinique des maladies mentales		FABRE
Clinique des maladies des enfants	}	ROLLET
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS
Physique médicale	}	PIERRET
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL
Chimie organique et Toxicologie	}	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique		X...
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	}	HUGOUNENQ
Anatomie		CAZENEUVE
Anatomie générale et Histologie	}	BEAUVISAGE
Physiologie		GUIART
Pathologie interne	}	TESTUT
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT
Anatomie pathologique	}	MORAT
Médecine opératoire		ROQUE
Médecine expérimentale et comparée	}	COLLET
Médecine légale		TRIPIER
Hygiène	}	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique		ARLOING
Pharmacologie	}	LACASSAGNE
		COURMONT (J.)
	}	PIC
		FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Pathologie externe	VALLAS,
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Maladies des voies urinaires	MM. ROCHET.	agrégé
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	ag.
Hygiène administrative	LESIEUR,	—
Accouchements	COMMANDEUR	—
Matière médicale	MOREAU	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	PATEL	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	TIXIER	PATEL	LAROYENNE
PAVIOT	REGAUD	J. LÉPINE	VORON
SAMBUÇ	COMMANDEUR	LESIEUR	NOGIER
COURMONT (P.)	GAYET	MARTIN (Etienne)	MOUNEYRAT
CHATIN	MOREL	CAVAILLON	LATARGET, ch...
VILLARD	NEVEU-LEMAIRE		

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIC, Président ; WEILL, Assesseur ;
MM. REGAUD et LESIEUR, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

DU MÊME AUTEUR

- Sur une nouvelle matière colorante urinaire.* (Communication à la Société nationale de médecine de Lyon, Séance du 1^{er} décembre 1902.)
- Intoxication aiguë par le protargol et le collargol en injections intraveineuses chez le chien et le lapin. — Œdème pulmonaire expérimental.* (Communication à la Société nationale de médecine de Lyon, Séance du 6 avril 1903.)
- Toxicité de l'argyrol en injections intraveineuses chez le chien. — Toxicité comparée pour le même animal du protargol, du collargol et de l'argyrol.* (Communication à la Société nationale de médecine de Lyon, Séance du 20 juillet 1903.)
- Compression de la veine cave supérieure.* (Communication à la Société nationale de médecine de Lyon, Séance du 23 novembre 1903.)
- Dégénérescence expérimentale du foie par injection d'un sérum spécifique, incoagulabilité du sang.* (En collaboration avec M. DOYON). (Communication à la Société nationale de médecine de Lyon, Séance du 29 février 1905.)
- Lésions hépatiques et modification de la coagulation du sang provoquée par l'injection de sérum hépatotoxique.* (En collaboration avec M. DOYON). (Communication à la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, Séance du 14 mars 1905.)
- Observation concernant le rôle de l'épiploon.* (En collaboration avec M. DOYON). (Communication à la Société de Biologie de Paris, Séance du 9 décembre 1905, et à la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, Séance du 19 décembre 1905.)
- Rhumatisme tuberculeux des deux épaules, myosite tuberculeuse du biceps. — Perforation spontanée d'une ulcération tuberculeuse cœco-appendiculaire.* (En collaboration avec M. BÉRARD. (*Lyon médical*, 1905, p. 1169.)
- Recherches comparatives sur l'origine des vaisseaux lymphatiques dans la glande thyroïde de quelques mammifères.* (En collaboration avec M. REGAUD). (*Bibliographie anatomique*, fascicule 4, tome XIV, 1905.)
- Sur un cas de Lèpre nerveuse.* (En collaboration avec M. NICOLAS). (*Lyon médical*, 3 décembre 1905.)
- Courbures rachitiques de l'extrémité supérieure du fémur donnant des symptômes de coxa vara.* (Communication à la Société nationale de médecine de Lyon, Séance du 8 janvier 1906.)
- Mal de Pott cervical avec abcès froid sous-durémérien étendu à toute la hauteur du rachis.* (Communication à la Société nationale de médecine de Lyon, Séance du 5 mars 1906.)
- Sur un cas de syphilis gommeuse héréditaire tardive.* (Communication à la Société des sciences médicales de Lyon, Séance du 25 avril 1906.)
- Résultats éloignés de la réduction de la luxation congénitale de la hanche

- chez les enfants âgés. (En collaboration avec M. NOVÉ-JOSSERAND). *Revue d'orthopédie*, 1^{er} juillet 1906.)
- Les ostéites tuberculeuses des os longs de la main et du pied (spina ventosa). (En collaboration avec ANDRÉ CHALIER). (Revue générale in *Gazette des Hôpitaux*, nos du 12 et du 19 janvier 1907.)
- L'hermophényl en injections dans le traitement de syphilis. (En collaboration avec H. MOUTOT) (*Annales des maladies vénériennes*, 1907).
- Contribution clinique et expérimentale à l'étude de l'action du nitrite d'amyle dans les hémoptysies. (En collaboration avec MM. SOULIER et PIC). *Lyon médical*, 1905, p. 881.)
- Effets comparés du nitrite d'amyle sur la grande et la petite circulation.* (En collaboration avec M. PIC). (Communication à la Société de Biologie de Paris, Séance du 20 janvier 1906).
- De quelques applications nouvelles de la médication vaso-motrice au traitement des hémoptysies d'origine pulmonaire chez les tuberculeux. (En collaboration avec M. PIC). (Rapport présenté à la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, Séance du 23 janvier 1906. *Lyon médical*, 1906, p. 309.)
- Contribution à l'étude de la staphylococcie. — Un cas de staphylococcie à localisations multiples (viscérales, osseuses, articulaires, sous-cutanées) terminée par la guérison. (En collaboration avec M. MOLLARD). (Communication à la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, Séance du 19 février 1907 et *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mars 1907.)
- A propos d'un cas de lipomatose diffuse symétrique à prédominance cervicale. (En collaboration avec M. MOLLARD). (*Revue de médecine*, 10 mars 1907.)
- Un cas de méningite cérébro-spinale guéri et suivi de syndrome démentiel. (En collaboration avec M. BONNAMOUR). (*Lyon médical*, 20 septembre 1907.)
- Abcès tuberculeux du foie chez un ancien dysentérique. (En collaboration avec M. MOUISSET). (*Lyon médical*, 2 février 1908.)
- Contribution à la thèse de CRISTAU. *Des propriétés inhibitrices des sels de magnésium*. (Th. de Lyon, 1907.)
- Contribution à la thèse de JACQUEMART. *De la paralysie associée du facial et de l'acoustique d'origine syphilitique*. (Th. de Lyon, 1906.)

SOUS PRESSE

- Pyosalpinx ouvert dans la vessie. Longue évolution des accidents. (Quelques considérations médico-chirurgicales). (En collaboration avec M. MULLER). (*Gazette des Hôpitaux*, 1908).

EN PRÉPARATION

- Anémies graves (origine infectieuse et toxique du Syndrome de Biermer)*. (En collaboration avec M. MOUISSET.)
- Un cas de guérison de tuberculose polyviscérale à allure aiguë*. (En collaboration avec M. PIC.)

Je dédie ce travail

A MES PARENTS

en témoignage de ma profonde reconnaissance.

A M. LE PROFESSEUR WEILL

*Que je remercie vivement de ses nombreuses
marques de bienveillante sympathie.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULIER

Professeur honoraire de Thérapeutique à la Faculté de Médecine
Médecin honoraire des Hôpitaux.

*Qui m'accueillit il y a cinq ans dans son
Laboratoire et n'a cessé depuis de me
donner des preuves de son aimable
bienveillance. Je suis heureux de lui
témoigner toute ma gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ADRIEN PIC

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine,
Médecin des Hôpitaux.

*Qui me fait le grand honneur de me
confier la direction du Laboratoire de
Thérapeutique et de m'associer à ses
travaux. Je le remercie bien vivement
de cette nouvelle marque de confiance
et de son extrême amabilité pendant
mon internat.*

A MM. les Professeurs

J.-P. MORAT ET M. DOYON

*Qui furent mes premiers mattres. Je ne
saurais oublier les si nombreuses et si
délicates attentions dont j'ai été l'objet
de leur part depuis le début de mes
études.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

pendant deux années d'Externat

- M. le Professeur Auguste POLLOSON.
- M. le Professeur VALLAS.
- M. le Professeur BONDET.
- M. le D^r CHAPPET, médecin honoraire des hôpitaux.

et cinq années d'Internat provisoire et d'Internat

- M. le Professeur agrégé TIXIER.
- M. le Professeur agrégé DURAND.
- M. le D^r AUDRY, médecin honoraire de la Charité.
- M. le Professeur agrégé BÉRARD.
- M. le Professeur NICOLAS.
- M. le Professeur NOVÉ-JOSSERAND.
- M. le D^r MOLLARD, médecin des hôpitaux.
- M. le Professeur PIC.
- M. le D^r MOUISSET, médecin des hôpitaux.
- M. le Professeur WEILL.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

- M. le Professeur MORAT.
- M. le Professeur DOYON.
- M. le Professeur RENAUT.
- M. le Professeur agrégé REGAUD.
- M. le Professeur SOULIER.
- M. le Professeur PIC.

INTRODUCTION

En 1904, un médecin australien FRANCIS HARE, ayant rapporté les bons effets qu'il avait obtenus, dans plusieurs hémoptysies, de l'emploi du nitrite d'amyle, plusieurs journaux français analysèrent son travail. Dans l'ignorance où l'on se trouve généralement de l'action des médicaments vaso-moteurs sur la circulation pulmonaire, le fait pouvait paraître quelque peu paradoxal. Hare était pourtant très affirmatif, ses observations étaient concluantes. M. le professeur Soulier, convaincu que l'action des poisons vaso-moteurs sur la petite circulation était en somme mal connue, nous chargea d'étudier dans son laboratoire l'action du nitrite d'amyle sur les vaisseaux du poumon.

En même temps, M. le professeur Pic essayait lui-même dans son service hospitalier le nitrite d'amyle dans plusieurs hémoptysies et était frappé de l'action rapidement efficace de ce médicament. Il voulut bien s'intéresser à nos expériences, y prendre part ou les diriger, et c'est ainsi que se fit jour dans notre esprit une opinion que nous avons exposée, soit à la Société de Biologie de Paris, soit à la Société médicale des hôpitaux de Lyon. *Le nitrite d'amyle qui dilate les vaisseaux de la grande circulation, anémie le poumon.*

Les recherches bibliographiques faites à l'occasion de ces travaux nous montrèrent qu'il existait un vaste champ d'étude,..... et beaucoup d'obscurité dans l'action des médicaments vasculaires, non seulement sur la circulation pulmonaire, mais aussi sur les différents territoires dépendant de la grande circulation.

Le fait est d'autant plus regrettable qu'en clinique ces médicaments sont journellement employés dans la thérapeutique des hémorragies internes. Or, notre conviction est qu'on généralise trop facilement de l'action connue d'un poison vasculaire sur un territoire, à son action sur tous les vaisseaux de l'économie. Faute d'avoir toujours présent à l'esprit qu'il existe une sorte de balancement circulatoire entre les divers organes ou entre les organes et la périphérie, on s'expose à faire besogne bien souvent inutile et quelquefois mauvaise, ou bien encore on se prive de ressources précieuses.

Des exemples : Lorsqu'on connut les effets puissants de l'adrénaline, on s'imagina avoir trouvé le vaso-constricteur capable d'arrêter séance tenante, les hémorragies du poumon ou du tube digestif. Rien n'est moins sûr. En ce qui concerne les hémoptysies, nous n'hésitons pas à dire et nous le prouverons, que l'adrénaline est un mauvais médicament. Le nitrite d'amyle est connu comme vaso-dilatateur. On sait qu'il produit une baisse de pression considérable due à la dilatation des vaisseaux périphériques. Il ne s'ensuit nullement qu'au niveau des organes centraux, l'effet soit le même. Hare est parti d'une idée exacte en partie, mais indémontrée à ce moment, pour essayer le nitrite d'amyle dans l'hémoptysie. La thérapeutique d'un

accident redoutable y a gagné un médicament efficace. Tout est pour le mieux, mais bien rares étaient ceux qui avant lui avaient osé employer un vaso-dilatateur pour arrêter une hémorragie.

Enfin, nos observations cliniques et expérimentales nous ont suggéré les doutes les plus sérieux et croyons-nous, les plus fondés sur l'efficacité de certaines médications dont la valeur était jusqu'ici considérée comme un dogme. Quand nous avons abordé, au laboratoire, l'étude des préparations d'ergot, nous avons été grandement étonnés de ne rien retrouver qui puisse autoriser à attendre de ce médicament un effet utile dans d'autres hémorragies que celles de l'utérus. Nous aurions été découragés alors, tant était solide notre foi antérieure en ce médicament, si nous n'avions vu que les doutes qui nous venaient étaient partagés par d'autres auteurs. Nous désirons reproduire ici quelques lignes d'un article du professeur HENRIJEAN de Liège, dans la *Province médicale* de 1906, lignes qui traduisent mieux que nous ne pourrions le faire nous-même, notre opinion.

« Il existe, dit le professeur Henrijean, en médecine, en thérapeutique surtout, un certain nombre d'aphorismes, qui se transmettent par tradition comme des vérités intangibles. Ces vérités, quand on s'y arrête, paraissent moins évidentes qu'on se l'était d'abord imaginé. Quelquefois, il semble que la crainte de n'avoir rien à mettre à la place de l'aphorisme détruit, arrête ceux qui se sont momentanément préoccupés de discuter la valeur de ces vérités traditionnelles.

« On doit se demander si le traitement des hémorra-

gies pulmonaires, gastriques et intestinales ne bénéficie pas exclusivement de l'action évidente de ces remèdes dans le traitement des hémorragies utérines. On doit se demander si réellement l'action hémostatique de ces agents, dans ces cas, est réelle. L'action hémostatique rapide, incontestable dans le traitement des métrorragies est loin d'être aussi certaine, si tant est qu'elle existe dans le cas d'hémorragies dont nous parlons plus haut. Malgré ce fait généralement admis, on n'en continue pas moins à donner l'ergotine, la digitale dans les hémoptysies. Le *ut aliquid fieri videatur* n'est pas, sans doute, la raison exclusive de cette manière de faire, et c'est avec conviction que certains médecins traitent ainsi les hémorragies inaccessibles au traitement chirurgical. »

Si nous n'avions peur d'être taxé de pessimisme et de prétention, nous dirions volontiers que l'on ignore à peu près tout des effets hémostatiques des agents vaso-moteurs.

L'idée nous était venue, pendant un moment, de reprendre l'étude du plus grand nombre possible de médicaments vasculaires en nous plaçant au point de vue de leur valeur comme hémostatiques. Nous voulions alors rechercher pour chacun d'eux, son influence sur les circulations locales afin d'en tirer, si possible, des conclusions pratiques, concernant le traitement des hémorragies que le clinicien a le plus souvent l'occasion d'observer et le devoir de combattre ; hémorragies du poumon et du tube digestif en particulier. Nous avons en ces dernières années observé un certain nombre de faits intéressants. Nous pensions les réunir tous

et présenter une étude « de la médication hémostatique interne à l'aide des agents vaso-moteurs ». Or, outre que cette étude aurait été forcément et malgré tout incomplète, nous savons combien en biologie il faut se montrer scrupuleux dans l'observation des faits et prudent dans leur interprétation.

Il nous a semblé, pour ces raisons, que le moment n'était pas encore venu de tenter une étude d'ensemble, et bien que nous ayons retiré de nos travaux un certain nombre d'idées générales, nous pensons qu'il vaut mieux attendre, pour les exprimer, d'avoir plus de faits et d'observations, nous nous sommes donc limités et nous avons choisi un point particulier de l'histoire des vaso-moteurs : leur action sur la circulation pulmonaire. Parmi les médicaments, nous avons pris ceux dont l'action vasculaire est, ou passe pour la plus évidente : l'ADRÉNALINE le plus puissant vaso-constricteur connu, le NITRITE D'AMYLE, qui amène dans les artères de la grande circulation une baisse de pression comparable par son intensité à la hausse que produit l'extrait de capsules surrénales ; enfin, les préparations d'ERGOT DE SEIGLE qui, à défaut d'action bien marquée, présentent au moins cet intérêt qu'elles sont employées par tous les cliniciens pour combattre les hémorragies du poumon ou du tube digestif.

Nous pensons pouvoir, en nous limitant ainsi, présenter les faits d'une façon plus claire et poser des conclusions plus fermes.

Nous avons été guidé dans ces recherches par M. le professeur Pic, par MM. les professeurs Morat et Doyon, Renaut et Regaud qui nous ont obligeamment

conseillé ou qui nous ont fait bénéficier d'installations plus parfaites que la nôtre souvent un peu rudimentaire. Nous sommes heureux de les en remercier.

I. — Nous pensons qu'il n'est pas inutile de rappeler brièvement, au début de cette étude, certains faits d'une grande portée générale en ce qui concerne les phénomènes vaso-moteurs. Ces faits que nous rangerons sous le titre « Circulations locales et phénomènes vaso-moteurs » sont certes bien connus des physiologistes, mais peut-être un peu perdus de vue par les cliniciens et les thérapeutes qui, en donnant un médicament d'action générale connue, croient influencer dans le même sens tous les territoires vasculaires de l'économie.

II. — Nous examinerons ensuite les méthodes employées pour l'étude de la circulation pulmonaire. Nous essaierons d'en faire une critique impartiale et nous développerons les avantages du seul mode d'investigation que nous croyons véritablement exact et susceptible de donner des renseignements, quand il s'agit de rechercher s'il est possible de traiter des hémorragies pulmonaires par des agents vaso-moteurs. Nous signalerons chemin faisant, sans y insister, quelques essais infructueux faits par nous pour rechercher une méthode nouvelle.

Nous donnerons dans les chapitres suivants les résultats expérimentaux que nous avons obtenus pour

III. — Le nitrite d'amyle.

IV. — L'adrénaline.

V. — Les préparations d'ergot.

VI. — Enfin, et puisqu'aussi bien nous n'avons entrepris cette étude que pour essayer de voir le profit que pouvait retirer le thérapeute de quelques médicaments vasculaires dans le traitement des hémoptysies, nous examinerons ce que nous dit la clinique. Nous verrons s'il est logique et raisonnable d'administrer le nitrite d'amyle, l'adrénaline, l'ergot à un malade qui crache du sang et si quelqu'un de ces médicaments a fait ses preuves.

Nous ferons suivre ce travail de quelques réflexions générales suggérées par nos recherches et nous donnerons nos conclusions.

ACTION DE QUELQUES MÉDICAMENTS

VASO-MOTEURS

(Nitrite d'amyle, adrénaline, ergot de seigle)

SUR LA

CIRCULATION PULMONAIRE

APPLICATIONS AU TRAITEMENT DES HÉMOPTYSIES

CHAPITRE PREMIER

CIRCULATIONS LOCALES ET PHÉNOMÈNES VASO-MOTEURS

Nous désirons rappeler ici quelques faits capables de jeter un certain jour sur la médication vaso-motrice. Ces faits sont bien connus en physiologie ; aussi nous n'insisterons pas. Ce qui nous a décidé à en dire quelques mots au début de ce travail est le fait suivant :

Lorsque l'action générale d'un agent thérapeutique sur la circulation est connue, le médecin croit pouvoir se servir à coup sûr de cette action en présence de cas particuliers. Par exemple : l'adrénaline est un vaso-constricteur puissant. On l'a employée presque dès son apparition pour essayer d'arrêter des hémorragies du poumon et du tube digestif. Était-on autorisé à le faire ? Nous ne le croyons pas. Il est dans l'économie

des territoires où l'adrénaline n'a aucune action vaso-constrictive : le cerveau et le poumon en particulier. Et ceci vient à l'appui d'une loi générale de balancement circulatoire et d'antagonisme des fibres nerveuses vaso-motrices, sur laquelle les physiologistes ont longuement insisté il y a quelques années.

En 1884, dans leurs classiques *Recherches expérimentales sur le système nerveux vaso-moteur*, DASTRE et MORAT ont fait connaître l'existence, aujourd'hui universellement admise, de fibres dilatatrices dans le cordon du grand sympathique.

Leurs expériences confirmèrent en partie celles de POURFOUR DU PETIT et de CLAUDE BERNARD et les complétèrent. L'excitation du bout supérieur du sympathique cervical est suivie *de constriction* des vaisseaux de l'oreille, de la langue, de l'épiglotte, des amygdales, du voile du palais et de *dilatation congestive* des vaisseaux des lèvres supérieure et inférieure, des gencives, des joues, de la voûte palatine, de la muqueuse nasale, des régions cutanées correspondantes.

Dastre et Morat proposèrent alors, à la suite de nombreuses observations de cet ordre, une loi réglant la systématisation du système nerveux vaso-moteur. « Les éléments constricteurs et dilatateurs (moteurs et inhibiteurs) naissent des centres bulbo-médullaires en nombre sensiblement égal, avec tendance à une prédominance d'activité des dilatateurs à l'origine. Ces derniers se terminent et s'épuisent graduellement le long des relais ganglionnaires situés soit sur la chaîne sympathique, soit sur les branches qui en partent, soit au contact des organes, près de leurs terminaisons

dernières dans ceux-ci. Plus on se rapproche des origines médullaires, plus les effets dilatateurs prédominent ; plus on se reporte vers la périphérie, plus ils s'atténuent et tendent à disparaître et à laisser le champ libre à l'action désormais exclusive des constricteurs. »

Donc, une action quelconque agissant sur le système nerveux vaso-moteur aura des effets inverses suivant les organes ou les régions et suivant qu'au niveau de ces organes ou de ces régions prédominera tel ou tel groupe de fibres.

Ce n'est pas tout « comme une modification un peu importante de la circulation, disent Morat et Doyon, à qui nous empruntons ces lignes, retentirait forcément sur la distribution générale des pressions dans le système artériel, il s'établit toujours par l'intermédiaire des vaso-moteurs un véritable balancement tel qu'une dilatation un peu considérable dans une région s'accompagne généralement d'une constriction dans d'autres parties du corps. DASTRE et MORAT ont, les premiers, fait connaître des faits de ce genre.

« L'asphyxie provoque parallèlement la vaso-dilatation de la peau, des muscles (HEIDENHAIN, ZUNTZ, DASTRE et MORAT), de la muqueuse buccale (DASTRE et MORAT), du cerveau (FALKENHEIN et NAUNYN), de la rétine (DOYON) et la vaso-constriction des vaisseaux de la masse abdominale. L'excitation du nerf de Cyon détermine de la vaso-constriction à la périphérie et de la vaso-dilatation viscérale (DASTRE et MORAT). L'application du froid sur la peau resserre les capillaires cutanés et rénaux, congestionne ceux de la majorité des organes internes et des muscles des membres

(DOHRING, MOSSO, WERTHEIMER). Le travail psychique dilate les vaisseaux cérébraux et anémie les membres (Mosso). La congestion viscérale due à la digestion s'accompagne d'un phénomène de constriction à la périphérie (PAWLOW) ».

Veut-on d'autres exemples se rapprochant davantage peut-être de faits susceptibles de recevoir des applications thérapeutiques, nous citerons les travaux de WERTHEIMER¹.

La *strychnine*, l'*ergotine*, le *carbonate de soude*, la *nicotine* déterminent de la constriction des organes splanchniques, en particulier du rein, et de la dilatation vasculaire de la lèvre supérieure et du cerveau. Les auteurs avaient cru pouvoir déduire de ces faits une loi d'antagonisme entre la circulation viscérale d'une part et la circulation superficielle et cérébrale d'autre part.

Si cette loi était générale, les choses resteraient en réalité fort simples. Mais FR. FRANCK² a montré que les faits étaient plus complexes encore, et d'interprétation plus délicate. Le système nerveux ne serait plus seul en cause dans la dilatation de certains territoires vasculaires, consécutive à des excitations nerveuses centrales réflexes ou toxiques qui élèvent la pression aortique par un mécanisme ou par un autre (constriction de territoires vasculaires étendus, excès d'action du cœur, etc.). Souvent les dilatations observées dans ces cas seraient purement passives.

¹ *Archives de Physiologie*, 1891, 1894.

² *Archives de Physiologie*, octobre 1893 et Leçons de 1895-1896 sur la critique expérimentale des travaux relatifs à l'innervation vaso-motrice.

De plus, la formule hâtive dite « loi du balancement entre la circulation superficielle et la circulation profonde », n'est pas exacte.

François Franck déduit de ses nombreuses recherches *qu'on n'est pas autorisé à conclure d'un réseau cutané à la totalité des réseaux tégumentaires, qu'il n'est pas plus légitime d'opposer les réactions vaso-motrices musculaires aux réactions vaso-motrices cutanées, qu'on n'est pas autorisé davantage à conclure d'un viscère abdominal à tel ou tel autre.* « Dans aucun cas, la totalité des viscères abdominaux ne subit une modification vasculaire identique. Les combinaisons varient à l'infini : aucune formule ne les peut fixer ; l'autonomie des viscères abdominaux est des plus manifeste, malgré la communauté d'origine des vaso-moteurs et malgré la communauté d'irrigation artérielle¹ ».

Nous ne voulons pas prolonger davantage ces considérations. Elles nous semblent suffisantes pour montrer qu'il ne faut rien préjuger de l'action d'ensemble d'un agent vaso-moteur, et ne rien conclure en ce qui concerne un territoire vasculaire particulier sans baser sa conclusion sur des faits précis et démontrés.

Et ceci nous conduit à émettre les doutes les plus sérieux sur la valeur de la médication vaso-motrice appliquée au traitement des hémorragies inaccessibles à l'intervention chirurgicale. Il faudrait, pour autoriser cette médication en présence de tel ou tel cas particulier, des études très longues et très complètes, et ces études n'ont pas été faites. Nous avons dit que c'était

¹ *Archives de Physiologie normale et pathologique* 1896.

pour essayer de combler un point de cette lacune que nous avons entrepris nos recherches.

Nous démontrerons que certaines drogues qui passaient pour n'avoir qu'une modalité d'action (vaso-dilatatrice pour le nitrite d'amyle, vaso-constrictive pour l'adrénaline et l'ergot) peuvent déterminer des effets contraires notamment, suivant la région considérée.

Au surplus, dans l'étude de la circulation pulmonaire, il faudra non seulement tenir compte des différences de réaction des nerfs vaso-moteurs, sur lesquelles nous venons d'insister, mais encore des conditions mécaniques de la circulation. Il est banal de rappeler que la circulation pulmonaire peut être influencée d'une façon considérable par l'état du cœur et par les modifications de la circulation aortique. Certains troubles observés en clinique, et rangés sous la dénomination de poumon cardiaque, sont là pour nous rappeler que le poumon ne tarde pas à se ressentir des accidents survenus dans le domaine de la grande circulation. Nous aurons l'occasion d'énumérer dans un instant, à propos de la critique de la méthode graphique, les conditions qui nous paraissent pouvoir faire varier d'une façon absolument passive le calibre des vaisseaux du poumon et la quantité de leur contenu. Ces conditions sont trop évidentes et se présenteront trop naturellement à l'esprit pour que nous y insistions davantage. Nous allons maintenant entrer dans le vif de notre sujet en rappelant les méthodes qui ont servi à l'étude de la circulation pulmonaire et en essayant de donner une appréciation aussi nette que possible de chacune d'elles.

CHAPITRE II

DES MÉTHODES SERVANT A L'ÉTUDE DES PHÉNOMÈNES VASO-MOTEURS EN PARTICULIER DANS LE DOMAINE DE LA PETITE CIRCULATION

Essai de critique de quelques-unes d'entre elles.

Méthodes employées dans nos expériences.

De très nombreuses méthodes ont été mises en œuvre pour étudier les phénomènes vaso-moteurs. La plupart d'entre elles sont applicables à la circulation pulmonaire. Nous ne voulons pas aborder une étude détaillée et complète de ces méthodes. Cette étude serait déplacée et nous entraînerait trop loin. Il nous a pourtant paru indispensable de présenter quelques-uns de ces moyens d'investigation et d'en essayer une critique impartiale. Les résultats obtenus avec des méthodes différentes sont en effet souvent discordants, et il serait tout à fait impossible de se faire une opinion si l'on attachait la même valeur à tous les procédés, la même importance à tous les résultats obtenus. Ce chapitre servira donc en quelque sorte de justification à nos recherches et surtout à nos conclusions.

Le procédé le plus simple pour observer les modifications des vaisseaux d'un organe est la simple inspec-

tion de l'organe en cause. Nous y reviendrons un peu longuement dans un instant.

Cette méthode ayant l'inconvénient de ne pas fournir des résultats directement enregistrables, de ne pas se prêter à l'inscription automatique des phénomènes observés, les auteurs se sont préoccupés de réaliser ces desiderata à l'aide d'autres procédés.

En première ligne, il faut citer *l'inscription des pressions sanguines générale et locale*. Le procédé consiste à prendre simultanément la pression dans une grosse artère de la grande circulation (on choisit ordinairement la carotide) et dans le bout périphérique d'une artère de l'organe en cause (pression récurrente) ou mieux encore dans une veine efférente de cet organe. Le poumon formant un territoire à part, on pourra se contenter, avec les restrictions que nous indiquerons plus loin, de prendre la pression dans le bout central de l'artère. Cette pression renseignera sur celle de tout le système.

Mais, lorsqu'on veut inscrire les modifications de la tension sanguine du poumon, on se heurte à quelques difficultés. Il est nécessaire en effet, dans la plupart des cas, de s'éloigner un peu des conditions physiologiques ordinaires. Il faut ouvrir la cage thoracique. Une immobilisation rigoureuse de l'animal par la morphine ou mieux par le curare est indispensable. L'emploi de la respiration artificielle pendant tout le temps de l'expérience est une circonstance qui peut, à elle seule, modifier quelque peu les conditions ordinaires de la circulation. Enfin, il peut ne pas être indifférent de sup-

primer tout un territoire vasculaire en liant une artère un peu importante sur la canule qu'on a introduite dans sa lumière.

Le procédé le plus simple consiste à négliger ces différents facteurs. On immobilise l'animal par la morphine ou le curare. On enlève un plastron thoracique et l'on place dans une branche de l'artère pulmonaire une canule en relation avec un manomètre.

D'autres procédés un peu plus longs et un peu plus délicats ont été employés.

LÉON FRÉDÉRICQ¹ conseille, pour ne pas détruire le vide pleural et ne pas recourir pendant toute la durée de l'expérience à la respiration artificielle, d'employer l'artifice suivant : on ouvre latéralement la poitrine par une incision linéaire. Pendant ce temps, on fait bien entendu la respiration artificielle. On peut alors appliquer à loisir divers instruments sur le cœur, les vaisseaux ou les nerfs. Ce temps de l'opération terminé, on referme le thorax à l'aide de fortes pinces spéciales, de manière à rétablir le vide pleural et les conditions mécaniques de la respiration normale².

Ce procédé très élégant est fort avantageux quand il s'agit d'étudier la circulation normale et les conditions physiologiques de cette circulation. Il est le seul, qui permette, par exemple, de voir l'influence

¹ Léon Frédéricq, *Travaux de laborat.*, 1885-1886.

² Le procédé de Léon Frédéricq, est encore décrit dans plusieurs travaux des physiologistes qui l'ont employé et en particulier Plumier (*Archives internat. de Physiologie*, 1904, p. 35).

de la respiration sur la pression pulmonaire. Quand il s'agit au contraire d'observer des modifications circulatoires produites par des influences diverses, telles que : l'excitation de certains nerfs ou l'administration de certaines drogues, ces complications deviennent inutiles à notre avis. Nous ne croyons pas qu'on augmente les causes d'erreur en laissant la poitrine ouverte et en pratiquant la respiration artificielle. De plus, on peut de la sorte avoir le poumon sous les yeux et suivre par les changements de coloration qui se produisent, la marche des phénomènes vaso-moteurs. Nous développerons dans un instant les avantages de cette façon de faire.

Nous ne faisons que rappeler les expériences de Chauveau qui explore la pression pulmonaire, sans détruire à aucun moment le vide pleural ou les conditions ordinaires de la respiration. Chauveau enfonce à travers la paroi thoracique chez le cheval ou tout autre solipède un trocart spécial dans le tronc de l'artère pulmonaire sans interrompre le cours du sang. Ces conditions évidemment idéales ne peuvent être réalisées que par quelques rares physiologistes ayant à leur disposition de grands animaux.

D'autres auteurs ne pouvant opérer comme Chauveau, se sont préoccupés au moins de ne pas réduire le champ de la circulation pulmonaire en liant une branche importante de l'artère et ont proposé d'introduire des instruments spéciaux (trocart ou canule) dans le tronc artériel lui-même, sans interrompre le cours du sang. Ludwig a fait construire une canule spéciale de 1 millimètre de diamètre, terminée à une

extrémité par deux plateaux entre lesquels on pince la paroi artérielle, après avoir introduit le plateau inférieur à l'intérieur du vaisseau. On trouvera la description complète (accompagnée du dessin) de cette canule dans un travail de Mellin que nous aurons l'occasion de citer plus loin.

Ce procédé ingénieux peut rendre de réels services et est même indispensable, quand on opère comme Mellin sur de petits animaux en particulier sur le lapin. Mais, il cesse d'être recommandable quand on expérimente sur le chien. Les poumons de cet animal sont assez développés, les artères sont assez nombreuses, pour qu'on modifie très peu les conditions circulatoires en liant une petite branche artérielle.

Au surplus, nous avons nous-même employé les deux procédés. Tantôt nous avons introduit un trocart spécial relié à un manomètre, dans le tronc de l'artère pulmonaire (La pression est assez basse pour que si le coup de trocart est bien donné, la déperdition sanguine soit nulle au pourtour de l'instrument). Tantôt nous nous sommes servi du procédé ordinaire, nous ne nous sommes jamais aperçu que le premier eût des avantages réels.

Si maintenant nous voulons juger dans son ensemble la méthode graphique appliquée à la circulation pulmonaire (nous n'avons pas à la juger ici en ce qui concerne la circulation générale), nous nous apercevons facilement que cette méthode donne des résultats qui demandent à être interprétés, et qu'elle ne fournit pas à elle seule des renseignements précis sur le sens dans lequel marchent les phénomènes vaso-moteurs.

En effet, imaginons par exemple que nous ayons une hausse manométrique dans le domaine de la circulation pulmonaire. Il faudra expliquer cette hausse. Or, une quantité de facteurs peuvent élever la pression sanguine dans la petite circulation : vaso-constriction des vaisseaux pulmonaires, augmentation de la force du cœur, surcharge sanguine du poumon provenant d'une stase dans le cœur et principalement dans l'oreillette gauche ou d'un plus grand afflux du sang au cœur droit. Certains de ces facteurs (vaso-constriction et surcharge sanguine) sont diamétralement opposés. Si nous nous plaçons au point de vue qui intéresse le clinicien et le thérapeute, il devient tout à fait évident que cette méthode ne donnera rien si elle est employée seule, (nous n'avons toujours en vue que la circulation pulmonaire), puisqu'on sera en droit de se demander si une hausse de pression est due à une constriction des vaisseaux interrompant le cours du sang ou, au contraire à une réplétion considérable de vaisseaux dilatés.

C'est alors qu'un procédé, graphique lui aussi, vient en aide à la méthode.

La pression dans l'oreillette gauche doit, théoriquement au moins, renseigner sur le point qui nous intéresse. En cas de vaso-constriction pulmonaire, le sang arrivant moins facilement au cœur gauche, la pression de l'oreillette doit baisser. En cas de surcharge sanguine, le sang arrivant en plus grande quantité aux cavités gauches, la pression doit s'élever dans l'oreillette. De nombreux auteurs DASTRE et MORAT, FR. FRANCK, HENRIQUEZ, ont montré le parti qu'on pourrait tirer de ces constatations.

Certains ont même déclaré que la recherche de la pression sanguine en aval des capillaires était indispensable pour trancher dans un sens ou dans l'autre la modification du calibre des vaisseaux. Nous ne sommes pas éloigné d'être de cet avis. Nous avons dit que la recherche de la pression en amont des capillaires ne signifiait rien lorsqu'elle était employée seule. La pression en aval renseigne évidemment sur le point intéressant, si la modification est très nette. Si elle est faible, au contraire (et c'est le cas le plus ordinaire) il y a lieu de formuler des réserves. En effet, la pression de l'oreillette donnerait des résultats indiscutables, si cette cavité était à parois inextensibles ou même si en se dilatant passivement, le muscle conservait exactement la même force de contraction. Il est facile d'admettre que les choses ne se passent pas ainsi, notamment quand on étudie l'action de médicaments qui, en même temps que des effets vasculaires, ont aussi des effets cardiaques. On peut parfaitement imaginer une quantité de circonstances provenant en particulier de l'état du myocarde, qui masquent la modification de pression auriculaire ou l'exagèrent dans un sens ou dans l'autre.

C'est un peu pour ces raisons, et aussi pour ne pas trop compliquer des expériences exécutées déjà avec quelque peine en raison de notre installation un peu incomplète, que nous n'avons pas enregistré la pression de l'oreillette gauche. Nous nous sommes facilement consolés de cette lacune en pensant aux considérations précédentes et en pensant, d'autre part, que d'autres

auteurs, expérimentant les mêmes drogues que nous, y avaient pourvu.

Tel est le bilan de la méthode graphique, elle fournit des indications précieuses mais qui, pour la circulation pulmonaire, demandent à être interprétées. Elle ne peut se passer pour l'interprétation des résultats qu'elle fournit, du contrôle d'un autre moyen d'investigation.

D'autres procédés, fort nombreux, ont été encore appliqués à l'étude des phénomènes vaso-moteurs au niveau du poumon. Nous avons essayé nous-même plusieurs fois de voir ce que donnait *l'écoulement sanguin d'une veine efférente*. Cette méthode qui a fourni des résultats satisfaisants dans certains cas (phénomènes vaso-moteurs accompagnant, au niveau de l'oreille du lapin, l'excitation du sympathique; dilatation vasculaire accompagnant la sécrétion de la glande sous-maxillaire, etc.) ne nous a pas paru utilisable pour le poumon. Elle est passible en effet de reproches graves, formulés par NUEL dans son article « Vaso-moteur » du *Dictionnaire de Dechambre* : « 1^o L'écoulement du sang diminue la masse totale du sang, circonstance que, pour divers motifs, il faut éviter dans les expériences; 2^o le sang se coagule dans les extrémités béantes des vaisseaux, d'où diminution de l'écoulement, même si entre temps les artères afférentes de l'organe n'ont pas été modifiées. » Nous avons dans plusieurs expériences rendu le sang incoagulable à l'aide d'injections d'hirudine. Malgré cela, les résultats ne nous ont pas paru satisfaisants.

Si l'on observe l'écoulement par une petite veine, les phénomènes sont peu nets; si on se sert d'une veine importante, la déperdition sanguine est considérable et non seulement on peut reprocher à cette déperdition de modifier à elle seule de façon trop considérable les conditions circulatoires, mais encore on ne peut prolonger l'observation pendant assez longtemps.

Après avoir obtenu par ce procédé des résultats qui n'infirmen en rien nos conclusions, nous y avons renoncé parce qu'il nous paraissait réaliser de mauvaises conditions expérimentales.

Une autre méthode un peu analogue et qui consiste à examiner l'écoulement du sang non pas par une veine, mais au niveau d'une plaie superficielle, a été employée par quelques auteurs pour d'autres organes que le poumon. Nous en parlons seulement pour mentionner les tentatives du professeur HENRIJEAN et de ses élèves¹. MM. HENRIJEAN et LISIN sont partis de la même idée que nous. Ayant eu des doutes que nous avons rappelés dans l'introduction de ce travail sur la valeur de certains médicaments cardio-vasculaires dans la thérapeutique des hémorragies médicales, ils ont cherché à voir si l'emploi de ces médicaments était justifié.

Nous ne voulons pas reproduire en détail la méthode employée par ces auteurs, et décrite dans leur mémoire. Elle consiste en principe à examiner l'écoulement du sang par une plaie artificielle faite aux ciseaux. La technique est fort ingénieuse et a permis aux thérapeutes

¹ F. Lisin, Recherches expérimentales sur les médicaments cardio-vasculaires (*Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1907, vol. XVII, fasc. v-vi).

belges de formuler des conclusions intéressantes. Mais elle n'a pas, que nous sachions, été employée pour les poumons, et nous ne voulons pas nous y arrêter plus longtemps.

De nombreux physiologistes (Fr. FRANCK, BRODIE et DIXON, PLUMIER, etc.), ont réalisé, à travers le poumon séparé de l'animal, des *circulations artificielles* de sang défibriné ou de liquide de Locke. Il serait trop long de décrire les différentes techniques qui ont permis à ces auteurs d'injecter le sang sous une pression constante et de mesurer, en les enregistrant, les débits par les veines. Nous ne croyons pas que cette méthode puisse permettre des conclusions quelconques. En effet, elle s'éloigne trop des conditions physiologiques. Elle est employée ordinairement dans le but de supprimer les influences cardiaques et de voir l'action directe de certains facteurs sur les vaisseaux. Mais les résultats qui intéressent le clinicien, sinon le physiologiste, sont le produit complexe des actions aussi bien cardiaques que vasculaires.

De plus, dans ce genre d'expériences, l'influence du système nerveux ou tout au moins du système nerveux central est complètement annihilée, de même que l'influence du reste de l'appareil circulatoire et des autres territoires vasculaires qui peuvent retenir ou chasser vers l'organe étudié, en la circonstance le poumon, une plus ou moins grande quantité de sang. Enfin, en admettant que l'influence du système nerveux périphérique sur les vaisseaux ne soit pas complètement annihilée par cette méthode, les condi-

tions de son action sont peut-être suffisamment troublées pour que les résultats soient complètement faussés. Voici pourquoi : les nerfs vaso-moteurs contiennent des fibres antagonistes. L'action des unes ou des autres de ces fibres peut prédominer suivant les circonstances. Exemple : Les nerfs *constricteurs* du cerveau sont contenus dans le sympathique cervical (CL. BERNARD). CAVAZZANI a mis en évidence dans le même nerf l'existence de *fibres dilatatrices en opérant sur le cerveau nourri à l'aide d'une circulation artificielle*. C'est peut-être pour cette raison encore que les résultats obtenus avec la même méthode par certains physiologistes sont contradictoires : nous aurons l'occasion en effet de voir, à propos de l'adrénaline que Brodie et Dixon ont vu se produire après mélange de cette drogue au sang défibriné, un débit plus considérable, que Plumier au contraire en opérant dans les mêmes conditions, a observé une diminution de l'écoulement.

FR. FRANCK, après avoir essayé cette méthode concluait dès 1894 qu'on ne pouvait compter sur elle pour l'étude des vaso-moteurs pulmonaires.

Nous pensons, pour notre part, qu'elle est intéressante pour des physiologistes désireux de pousser très loin l'analyse. On doit s'en abstenir complètement quand on veut étudier les effets d'une drogue, dont l'action sur le cœur, les autres territoires vasculaires, le système nerveux, mérite d'être prise en aussi sérieuse considération que son action directe sur les vaisseaux du poumon. Nous estimons qu'il y a lieu de ne tenir aucun compte, pour les questions qui nous préoccu-

pent, des résultats obtenus antérieurement par les auteurs qui se sont servis de ce procédé.

Nous ne faisons que signaler la méthode employée par François Franck, Hallion et Comte, et qui consiste à explorer, à l'aide d'appareils pléthismographiques spéciaux, les changements de volume d'un ou plusieurs lobes du poumon. Nous n'avons aucune expérience de cette méthode en ce qui concerne le poumon.

L'examen des modifications de vitesse du courant sanguin ne nous retiendra pas davantage.

Nous avons hâte d'insister un peu sur la méthode que nous avons signalée la première: *la méthode coloriscopique.*

Cette méthode est de beaucoup la meilleure, à notre avis, parce qu'elle est la seule directe. Nous n'avons pas besoin de rappeler que c'est elle qui a donné, dans l'étude des phénomènes vaso-moteurs, les résultats les plus certains et les seuls peut-être qui soient restés indiscutés. Les expériences classiques de Dastre et Morat sur le rôle du sympathique, lui ont emprunté leurs démonstrations les plus nettes. Cette méthode est parfaitement applicable aux poumons. La teinte de l'organe, lorsqu'elle n'est pas altérée par l'anthraxose, se prête parfaitement aux constatations visuelles. L'œil apprécie facilement au niveau d'un organe, qui n'emprunte sa coloration qu'au sang qu'il contient, les différences de vascularisation. On est seulement gêné par

les mouvements de va-et-vient dus à la respiration, Pour éviter cet inconvénient, Doyon a employé l'artifice suivant : « On curarise l'animal à la dose limite, c'est-à-dire sans pousser l'intoxication jusqu'à la paralysie des nerfs sympathiques et on pratique la respiration artificielle par l'intermédiaire d'un seul poumon. L'autre poumon est modérément insufflé au moyen d'une canule introduite dans la grosse bronche correspondante. Dans ces conditions, il est possible d'étudier parallèlement les variations de pression qui se produisent dans le poumon ainsi isolé en les enregistrant et de les comparer aux modifications circulatoires constatées *de visu* » (Morat et Doyon, *Circulation*, p. 253).

Nous nous sommes quelquefois servi de ce procédé, mais la plupart du temps les modifications ont été assez nettes pour nous permettre de ne pas y avoir recours.

Au surplus, nous avons tourné la difficulté assez souvent de la façon suivante. A l'aide de fortes pinces, nous avons écrasé brusquement le pédicule d'un lobe à divers moments de l'expérience, emprisonnant ainsi dans ce lobe la quantité de sang qu'il contenait au moment choisi. Nous avons de la sorte, lorsqu'un phénomène coloroscopique existe, pu isoler un lobe avant l'apparition du phénomène, un autre au moment de son existence et un troisième après sa disparition, en prenant la précaution, bien entendu, d'opérer au même temps de la respiration, de façon à ce que la distension des alvéoles par l'air soit sensiblement la même. On peut, l'expérience finie, couper les pédi-

cules en arrière des pinces et examiner à loisir les fragments de poumons. Les modifications, lorsqu'elles existent, sont des plus nettes et sur les bords des lobes on peut, en regardant par transparence, se rendre compte des différences de vascularisation.

Ce procédé nous a donné toute satisfaction, car il nous a permis de conserver chaque fois, et pendant assez longtemps, la preuve visible de nos constatations.

Nous avons cherché à faire mieux encore. Cet artifice permettant d'isoler un lobe ou un fragment de poumon, nous avons pensé qu'il serait possible de reconnaître au microscope, après fixation dans des liquides appropriés, l'état de plus ou moins grande réplétion des vaisseaux et surtout des capillaires. Un pareil résultat, s'il avait été obtenu, nous aurait permis de donner, en reproduisant nos préparations microscopiques, une preuve définitive et tout à fait irréfutable des constatations que nous avions faites macroscopiquement. Nous avons passé fort longtemps à essayer de perfectionner nos méthodes, aidé en cela par notre maître, M. le professeur agrégé Regaud, que nous sommes heureux de remercier. Malheureusement les résultats n'ont répondu ni à nos espérances ni à nos efforts. Quantité de détails qu'il serait trop long d'énumérer nous ont conduit à penser qu'il était impossible par ce procédé d'avoir des résultats aussi indiscutables que ceux observés à l'œil nu.

A regret nous avons abandonné après plusieurs mois de travail une méthode que nous pensions bonne et qui nous en sommes persuadé maintenant ne peut fournir de renseignements utiles; qui est incapable en tous cas

de matérialiser pour ainsi dire une constatation faite à l'œil nu.

Dans le même ordre d'idées, notre ami M. le professeur agrégé Morel a bien voulu dans des fragments de poumons prélevés ainsi qu'il vient d'être dit, doser le fer afin de déduire par là la quantité de sang contenue dans chaque fragment. Là, nous étions d'emblée un peu sceptique sur les résultats et pourtant ils sont venus dans d'assez nombreux cas confirmer nos constatations coloriscopiques, mais dans d'autres par contre, ils se sont montrés tout à fait incohérents. Ils se refusaient dans ces derniers cas à toute interprétation et il devenait tout à fait évident que nous avions de temps en temps une grosse cause d'erreur susceptible de faire condamner complètement la méthode. Cette cause doit être dans certains cas la présence d'un gros vaisseau dans un des fragments de poumon isolés.

Bien que nous ayons eu plusieurs fois des résultats concordants et confirmant nos observations coloriscopiques, nous ne ferons donc aucun cas de ces résultats.

Nous ne retiendrons que nos constatations coloriscopiques et les tracés que nous avons obtenus par l'enregistrement des pressions de l'artère pulmonaire et de la carotide.

Nous attachons une importance considérable aux constatations de changement de coloration des poumons, car ces constatations sont les seules qui traduisent d'une façon directe les modifications vasculaires de l'organe examiné. De plus, dans de très nombreuses

expériences, elles se sont toujours montrées concordantes.

Résumé de notre méthode.

Nous avons opéré sur des chiens de taille moyenne (en général de 8 à 12 kilogrammes). Après les avoir curarisés à la dose limite, nous avons pratiqué la respiration artificielle pendant toute la durée de l'expérience. Nous avons enlevé un large plastron sterno-costal et introduit une canule dans une branche de l'artère pulmonaire (ordinairement une branche se rendant au lobe supérieur gauche). Nous avons d'autre part, introduit une seconde canule dans la carotide et nous avons relié de la sorte la carotide et une branche de l'artère pulmonaire à des manomètres enregistreurs à mercure. Nous avons veillé à ce que nos deux manomètres aient toujours le même zéro. En même temps que nous prenions ainsi la pression dans les deux artères, nous notions très soigneusement les changements de coloration qui pouvaient se produire du côté des poumons.

Nous avons employé comme mode d'administration des médicaments, les injections intraveineuses dans la veine fémorale. Nous nous sommes toujours rapproché le plus possible des doses thérapeutiques.

CHAPITRE III

ACTION DU NITRITE D'AMYLE SUR LA PETITE CIRCULATION

Résultats expérimentaux.

Plusieurs auteurs avant nous se sont préoccupés de l'action du nitrite d'amyle sur la circulation pulmonaire.

OPENCHOWSKI a employé chez le chien la méthode manométrique (un manomètre à mercure est relié à la carotide, un autre à la branche de l'artère pulmonaire qui se rend au lobe supérieur gauche). Les chiens sont légèrement curarisés. Dans ces conditions, l'auteur a observé avec le nitrite d'amyle (comme avec le curare et le chloral) un abaissement de la pression carotidienne. Par contre, dans la petite circulation, la pression n'est pas modifiée ou même monte légèrement et cela d'autant plus que la pression carotidienne baisse.

Les explications données par Openchowski ne nous ont pas paru très nettes. La pensée de l'auteur nous semble être la suivante : Le nitrite d'amyle produirait une stase dans les vaisseaux dilatés de la grande circulation. Cette stase ayant pour effet de diminuer l'afflux du sang au cœur droit, il devrait s'ensuivre un abais-

sement de pression dans la petite circulation. Des influences protectrices (?) entrent en jeu qui masquent cette baisse de pression.

Lorsque la chute de pression est à son maximum dans la grande circulation, lorsque le travail du cœur gauche devient insuffisant, la pression pulmonaire doit s'élever par stase dans l'oreillette gauche. Openchowski conclut en tous cas que les vaisseaux de la petite circulation ne sont pas dilatés par le nitrite d'amyle et que le territoire pulmonaire tient à ce point de vue une place d'exception.

BRADFORD ET DEAN dans leur important travail sur la circulation pulmonaire, après avoir longuement discuté l'existence des nerfs vaso-moteurs du poumon, et prouvé cette existence, abordent l'étude de quelques drogues (ergotine, digitaline, strophantine, aconitine, nitrite d'amyle, trinitrine, chloroforme).

Les expériences sont faites sur des chiens anesihésisés au chloroforme et à la morphine, puis curarisés à petite dose ou non curarisés. La respiration artificielle est entretenue par de l'air chauffé à travers un serpentin. Un manomètre à mercure est relié à une carotide, un autre à une branche de l'artère pulmonaire se rendant au lobe inférieur du poumon gauche.

Le nitrite d'amyle produit des effets analogues en injection intraveineuse ou en inhalation. Dans les deux cas, on observe une chute brusque et considérable de la pression carotidienne qui revient ensuite graduellement, progressivement à la normale. Ce retour est

plus rapide et plus parfait après inhalation qu'après injection intraveineuse.

Les effets sur la pression pulmonaire sont très différents. L'inhalation ou l'injection est suivie d'augmentation très nette et considérable de la pression pulmonaire. Cette augmentation initiale et brusque accompagne la chute de pression carotidienne. Elle est suivie d'un retour graduel au niveau primitif, mais de même que la pression carotidienne a tendance à rester à un niveau inférieur à celui qu'elle occupait auparavant, la pression pulmonaire reste à un niveau plus élevé. Par conséquent les courbes marchent en sens inverse. Ce résultat est encore beaucoup plus net si on injecte successivement deux ou trois petites doses de nitrite d'amyle. Chaque injection est suivie d'une chute de pression dans la grande circulation et d'une augmentation de pression pulmonaire, seulement les effets persistent pendant plus longtemps après chaque injection. Il est possible en procédant ainsi par doses successives, de diminuer la pression dans la grande circulation et d'augmenter la pression pulmonaire, de telle façon que les courbes ne sont plus séparées que par quelques millimètres.

Dans un ou deux cas (où la mort de l'animal succéda à des injections répétées) Bradford et Dean ont même vu la pression pulmonaire devenir supérieure à la pression carotidienne.

L'explication n'est pas facile. Les auteurs qui ont fait de nombreuses expériences sur les nerfs ont obtenu par excitation du nerf dépresseur un effet analogue sur la grande circulation à celui du nitrite d'amyle. Dans ce cas il existe également une chute

très nette dans l'artère pulmonaire, contrairement à ce qui se passe pour le nitrite d'amyle. Si la dilatation périphérique amenait dans le cœur droit un afflux de sang capable d'élever la pression dans la petite circulation, un résultat semblable devrait être obtenu par l'excitation du nerf dépresseur. Or il n'en est rien. Le nitrite d'amyle agit peut-être sur le cœur gauche pour diminuer sa force de propulsion et amener ainsi secondairement une accumulation du sang dans le cœur droit. En somme les auteurs avouent ne pas avoir trouvé d'explication claire du phénomène.

WOOD n'a pas expérimenté le nitrite d'amyle, mais il a étudié d'autres nitrites, le nitrite de soude, la trinitrine. (Chiens d'une dizaine de kilogrammes, manomètres à mercure, canule dans une carotide, autre canule dans une branche de l'artère pulmonaire.) La trinitrine et le nitrite de soude produisent une baisse de pression carotidienne et une hausse de pression pulmonaire. L'auteur tend à expliquer cette dernière par une contraction des vaisseaux du poumon. Des doses excessives de nitrites produisent une chute de pression dans les artères des deux circulations, probablement à cause d'effets déprimants sur le cœur.

MELLIN a expérimenté sur le lapin curarisé. Il introduit une canule dans une carotide, il place dans le tronc de l'artère pulmonaire une canule de Ludwig (telle que nous l'avons décrite précédemment), canule latérale n'interrompant pas le cours du sang. Enfin il introduit dans l'oreillette gauche un tube métallique creux

d'1 mm. 5 de diamètre. Il relie ces différentes canules à des manomètres. Ceux qui sont en rapport avec l'artère pulmonaire et l'oreillette gauche contiennent non pas du mercure mais une solution de sulfate de magnésie et inscrivent les déplacements du liquide par l'intermédiaire d'un tambour de Marey. Mellin a fait inhaler du nitrite d'amyle à six animaux (cinq curarisés, un non curarisé). Il a observé le fait classique : la baisse de pression dans la grande circulation. Du côté de la petite circulation il a eu les résultats suivants : une fois (chien non curarisé) une élévation de pression de 0 mm. 5, une fois une baisse sensible de 4 mm. 5, dans les autres cas, une très petite baisse variant de 0 mm. 5 à 2 millimètres.

L'auteur n'a observé aucune variation dans l'oreillette gauche.

Il conclut simplement que le nitrite d'amyle n'agit pas du tout de même sur les deux circulations.

Enfin, en 1905, LÉON PLUMIER dans un très consciencieux travail reprend la question. Il étudie d'abord l'action de la trinitrine et du nitrite d'amyle sur la pression de l'artère pulmonaire. Dans un grand nombre d'expériences faites sur des chiens à poitrine ouverte ou préparés suivant le procédé de Léon Frédéricq (voir au chapitre précédent), l'auteur obtient des résultats confirmatifs de ceux de Bradford et Dean. « Dix à quinze secondes après l'injection de trinitrine, la pression s'abaisse dans la carotide pendant qu'elle s'élève notablement dans l'artère pulmonaire et légèrement dans l'oreillette gauche. A partir de ce moment, la

pression tend à regagner lentement son niveau normal dans les trois manomètres. Le pouls reste accéléré pendant longtemps.

« En injections intraveineuses, le nitrite d'amyloxyde produit les mêmes effets que la trinitrine. Mais généralement, avec ce médicament, on obtient des variations de pression plus rapides et plus importantes. »

Sur des chiens à poitrine refermée, suivant le procédé de Léon Frédéricq, *des inhalations* de nitrite d'amyloxyde amènent également une chute de la pression carotidienne et une hausse de la pression pulmonaire.

Plumier se demande alors « à quoi peut être due l'élévation de la pression pulmonaire » ? Il essaie de résoudre la question par l'étude des résultats que donnent des circulations artificielles.

La trinitrine amène une augmentation de l'écoulement du sang par les veines pulmonaires, donc une dilatation des vaisseaux du poumon. Le nitrite d'amyloxyde jouit des mêmes propriétés.

Nous ferons dans un instant quelques remarques suggérées par le procédé d'injection intraveineuse de nitrite d'amyloxyde employé par l'auteur. Pour le moment, suivons son argumentation.

Le nitrite d'amyloxyde élève la pression pulmonaire ; d'autre part, il dilate les vaisseaux des poumons isolés. Plumier conclut (nous avons vu qu'en réalité on n'est pas en droit de conclure d'une circulation artificielle à l'animal vivant), que la hausse de pression ne peut être due à une vasoconstriction. Elle pourrait être dès lors causée par une augmentation de la contraction cardiaque. Plumier recherche alors l'action des nitrites

sur le cœur isolé du chien et du lapin. Or, on n'obtient de diminution notable des systoles cardiaques avec la trinitrine qu'en dépassant les doses qui, chez l'animal intact sont, suffisantes pour amener une chute considérable de la pression carotidienne. Le nitrite d'amyle, lui, diminue nettement l'amplitude des systoles cardiaques. L'auteur conclut : « Puisque la trinitrine n'a pas d'action directe sur le cœur, et que le nitrite d'amyle diminue l'activité cardiaque, l'action de ces médicaments sur le cœur ne peut nullement nous expliquer la hausse de la pression pulmonaire qu'ils déterminent. »

Une seule hypothèse reste donc : le nitrite d'amyle élève la pression pulmonaire en modifiant les conditions de l'écoulement du sang à travers les vaisseaux aortiques. Plumier, pour contrôler la justesse de cette hypothèse, fait l'expérience suivante, difficile à résumer et que nous reproduisons *in extenso* avec les conclusions qui suivent :

Chez un chien à poitrine ouverte et soumis à la respiration artificielle, on adapte un manomètre à mercure à la sous-clavière gauche, tout près de son origine. Un autre manomètre à mercure est mis en rapport avec une branche de l'artère pulmonaire gauche. Puis, on dissèque le tronc artériel brachio-céphalique et la veine cave supérieure, et on les met en communication par une canule de verre recourbée.

A ce moment, on place une pince forte ou une ligature sur l'aorte immédiatement au-dessous de la sous-clavière gauche, et l'on fait de même pour la veine cave inférieure et la veine azygos.

Dès lors, la circulation est limitée au cœur et aux poumons et après quelques instants, quand est survenue la mort par anémie du système nerveux, on peut considérer les organes survi-

vants comme soustraits à toute influence du système nerveux ou de la grande circulation.

Dans ces conditions expérimentales, le nitrite d'amyle abaisse toujours la pression dans les deux manomètres.

Ainsi donc, lorsqu'on soustrait le réseau pulmonaire à l'action de la grande circulation, la trinitrine et le nitrite d'amyle n'élèvent plus la pression pulmonaire.

Le nitrite d'amyle et la trinitrine n'élèvent donc la pression pulmonaire que par leur action sur la grande circulation.

Remarquons seulement que nous nous retrouvons placés en somme ici dans les conditions des circulations artificielles et que la baisse de pression pulmonaire n'est que la traduction de l'influence déprimante du médicament sur le cœur.

Autre expérience :

Chez un chien à poitrine ouverte et soumis à la respiration artificielle, Plumier enregistre la pression qui règne dans la carotide et dans l'artère pulmonaire. Il place ensuite une forte pince à pression sur l'aorte thoracique et sur la veine cave inférieure et il lie la veine azygos. L'oblitération de ces vaisseaux a pour résultat d'élever la pression dans la carotide et de l'abaisser dans l'artère pulmonaire. Ces modifications de pression se font peu à peu et sont sans doute dues à une répartition nouvelle de la masse sanguine circulant dans les vaisseaux. Si après trente minutes d'occlusion, on lève les pinces qui empêchaient le cours du sang dans l'abdomen, la pression générale s'abaisse brusquement et notablement. Elle se relève ensuite légèrement et graduellement. Immédiatement après la désocclusion, la pression pulmonaire augmente considérablement de valeur et cette pression continue à s'élever pendant le relèvement de la pression carotidienne (graphique).

Cette occlusion de longue durée de l'aorte thoracique amène la dilatation paralytique des ramifications de cette artère. Cette expérience montre donc qu'une dilatation des vaisseaux aortiques peut causer à elle seule une hausse de la pression pulmonaire.

« L'action de la trinitrine et du nitrite d'amyle sur la grande circulation peut élever la pression pulmonaire, soit en créant un obstacle à l'écoulement du sang du cœur droit, soit au contraire en amenant à ce cœur une plus grande quantité de sang. L'hypothèse d'après laquelle les médicaments dont j'étudie l'action physiologique élèveraient la pression pulmonaire en apportant un obstacle à l'écoulement du sang du ventricule droit n'est guère admissible. On ne comprend pas très bien comment un médicament qui abaisse la pression aortique provoquerait de la stase dans le territoire de l'artère pulmonaire. De plus, s'il en était ainsi, on devrait voir la pression s'élever d'une façon notable dans l'oreillette gauche. Or, j'ai montré antérieurement que si la trinitrine et le nitrite d'amyle élèvent la pression dans l'oreillette gauche, cette élévation est faible et suit plutôt qu'elle ne précède l'élévation de la pression pulmonaire. La hausse de pression dans l'oreillette gauche qui suit l'injection de trinitrine dans les vaisseaux doit être considérée comme une conséquence et non comme la cause de la hausse de pression pulmonaire que l'on observe dans ces conditions. »

« Il est donc juste de penser que c'est en augmentant l'arrivée du sang au cœur droit, que la trinitrine et le nitrite d'amyle élèvent la pression pulmonaire. »

Nous avons tenu à résumer un peu longuement et à citer souvent *in extenso* des passages du travail de Plumier, parce que nous avons ici, pour la première fois, un travail important sur la question qui nous intéresse, une série de faits très consciencieusement observés et dont nous ne songeons nullement à mettre en doute la réalité. Nous différons seulement quant à l'interprétation à donner à l'un deux, la hausse de pression pulmonaire après injection intraveineuse ou inhalation de nitrite d'amyle. Avant d'entrer dans le vif du débat, nous désirons exposer les faits, qui nous ont conduits mon maître M. le professeur Pic, et moi, à avoir une opinion diamétralement opposée à celle de Plumier.

Expériences personnelles.

Nous avons depuis près de trois ans, seul ou sous la direction de M. le professeur Pic, réalisé de très nombreuses expériences avec le nitrite d'amyle. Nous avons sur le chien, employé le médicament soit en inhalations, soit en injections intraveineuses (veine fémorale), et nous avons pu vérifier ce fait signalé par Bradford et Dean : les deux modes d'administration du poison sont suivis des mêmes effets sur la circulation.

Par une voie ou par l'autre, nous n'avons jamais administré aux animaux que quelques gouttes de nitrite d'amyle, un tiers de centimètre cube au plus. Si nous avons employé quelquefois des doses plus fortes tout à fait au début de nos études, nous nous sommes rapidement aperçu que ces doses excessives n'avaient que des inconvénients et nous négligerons

complètement par la suite les résultats qu'elles nous ont donnés (résultats du reste nullement discordants avec tout ce qui va suivre).

Nous avons employé le nitrite d'amyle pur et conservé en ampoules scellées à la lampe. Ce médicament en effet est fort instable, se décompose très rapidement au contact de l'air et instantanément au contact de l'eau en acide nitrique et alcool amylique et nous ne sommes nullement persuadés que les auteurs (Plumier) qui ont injecté le nitrite d'amyle en solution dans le liquide physiologique, aient vraiment injecté du nitrite d'amyle.

Méthode graphique. — (Chiens légèrement curarisés à poitrine ouverte, un manomètre à mercure en relation avec une carotide, un autre avec une branche de l'artère pulmonaire. Quelquefois nous nous sommes servi d'un trocart spécial, que nous enfonceons brusquement dans le tronc de l'artère pulmonaire et que nous mettions en rapport avec un manomètre à mercure. Ce procédé, un peu plus délicat, ne nous a pas paru donner des résultats bien supérieurs).

Les tracés que nous avons obtenus sont à peu près analogues à ceux de nos devanciers.

Nous avons observé, d'une façon absolument constante, la chute classique de la pression carotidienne. Cette chute très accentuée toujours, est de durée un peu variable suivant les expériences. Lorsque le chien a été un peu trop fortement traumatisé, que le cœur est faible, la pression un peu basse, le nitrite d'amyle amène une chute de pression intense et durable

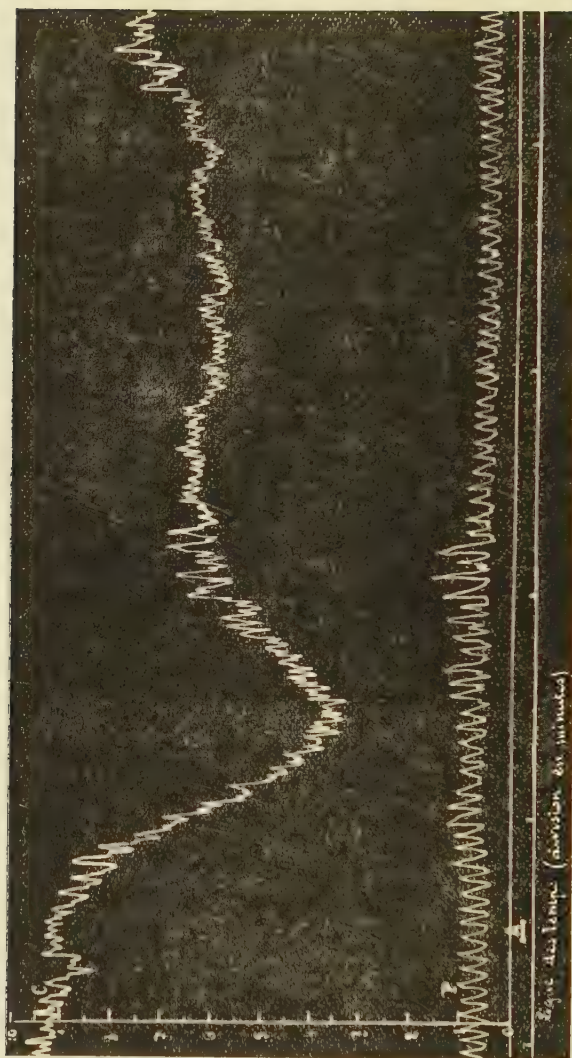


FIG. 1. — Chien curarisé. — C. Pression carotidienne. P. — Pression pulmonaire.
En A, injection de cinq gouttes de *Nitrite d'Amyle* dans la veine fémorale.

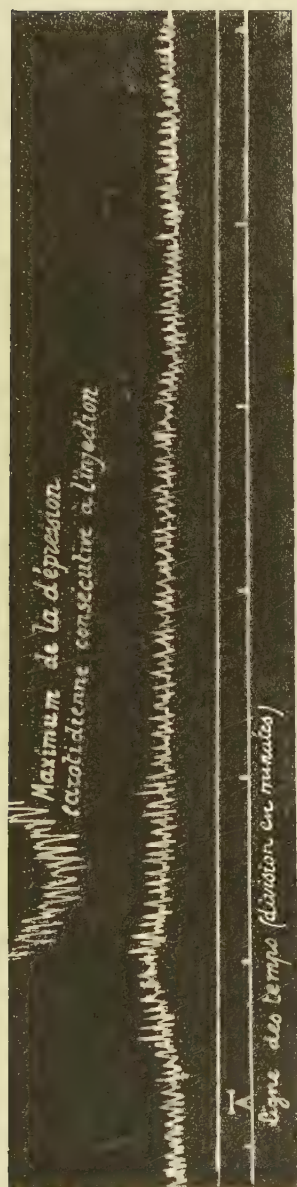


FIG. 2. — Hausse de pression pulmonaire produite par une injection de Nitrite
d'Amyle dans la veine fémorale d'un chien. (En A, injection.)

(Un accident ayant détruit une partie du tracé carotidien, nous ne donnons de ce tracé que le point le plus bas de la chute de pression consécutive à l'injection.)

qui persiste à un degré encore très appréciable jusqu'à la fin de l'expérience. Lorsque les opérations ont été conduites rapidement, que le cœur est bon et la pression sanguine sensiblement normale, la dépression manométrique qui suit l'administration du poison dure moins longtemps, mais elle persiste atténuée encore pendant un quart d'heure, vingt minutes et plus. Cette baisse carotidienne ne nous retiendra pas plus longtemps.

Dans le domaine de la petite circulation, la pression sanguine est modifiée de façon très différente. Le plus souvent, *en même temps que débute* la dépression manométrique traduisant la dilatation des vaisseaux aortiques, on voit se dessiner une hausse légère de la pression pulmonaire. Cette hausse qui s'accroît n'est pourtant jamais très considérable et atteint 3 millimètres de mercure à peine. Son maximum, nous insistons sur ce fait, est loin de correspondre toujours au maximum de la chute carotidienne. Un graphique (fig. 2) que nous publions en partie (un accident ayant malheureusement détruit toute une portion du tracé carotidien) est tout à fait significatif à ce point de vue. La pression pulmonaire atteint son niveau le plus élevé *un temps très appréciable avant* le point le plus bas de la pression carotidienne. Ce fait nous paraît avoir une importance capitale, car il montre l'indépendance des deux phénomènes.

Si la hausse de pression dans la petite circulation tenait à la modification que le manomètre inscrit dans la grande, cette hausse de pression ne débiterait pas en même temps que la chute dans la carotide, mais un

peu après, elle n'atteindrait pas son maximum avant le point le plus bas de la pression carotidienne.

Quoi qu'il en soit, son maximum atteint, elle redescend assez rapidement au niveau primitif; jamais elle ne dure aussi longtemps que la dilatation des vaisseaux aortiques.

Nous n'avons jamais observé dans nos expériences cette hausse considérable et progressive de la pression pulmonaire que signalent Bradford et Dean et qui produit parfois un chevauchement des styles manométriques, celui qui enregistre la pression pulmonaire dépassant celui qui est le témoin de la pression carotidienne.

Donc dans la majorité des cas, le nitrite d'amyle amène une baisse dans la pression des vaisseaux aortiques, une hausse dans celle des vaisseaux pulmonaires. Il n'en n'est pas toujours ainsi et depuis que nous avons publié les résultats précédents sans formuler de réserves, nous en avons obtenu d'autres. Quelquefois la pression pulmonaire n'est aucunement modifiée par le nitrite d'amyle, alors que la pression aortique se comporte de la façon ordinaire.

Une fois (fig. 3), nous avons obtenu, après une ébauche insignifiante d'élévation de la pression pulmonaire, une baisse assez sensible. Une autre fois enfin l'injection intraveineuse de nitrite d'amyle a amené d'emblée, chez un petit chien affaibli par les manipulations, une chute considérable dans les deux manomètres (fig. 4).

Ces résultats sont exceptionnels, mais nous ne croyons pas qu'ils doivent être laissés de côté. Ils

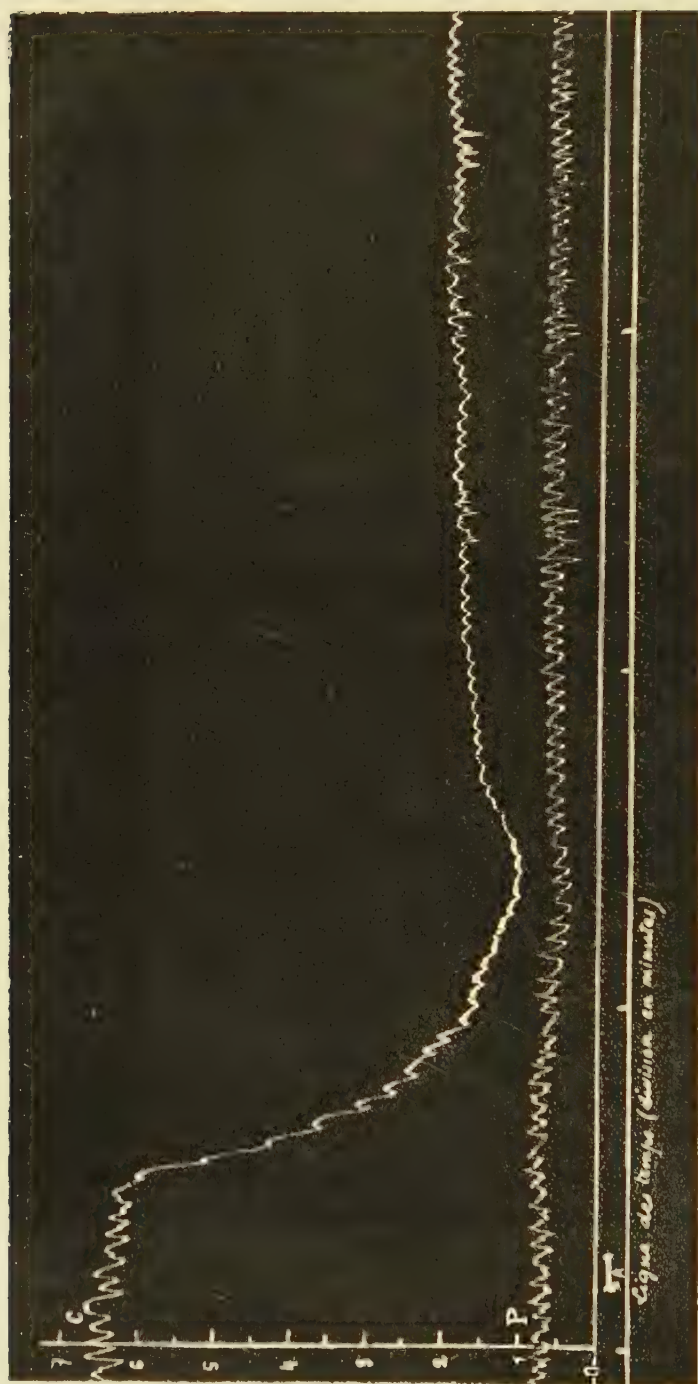


FIG. 3. — Chien curarisé. — C. Pression dans la carotide. P. — Pression dans l'artère pulmonaire.
En A, injection de $t/3$ de centimètre cube de Nitrite d'Amyle dans la veine fémorale.

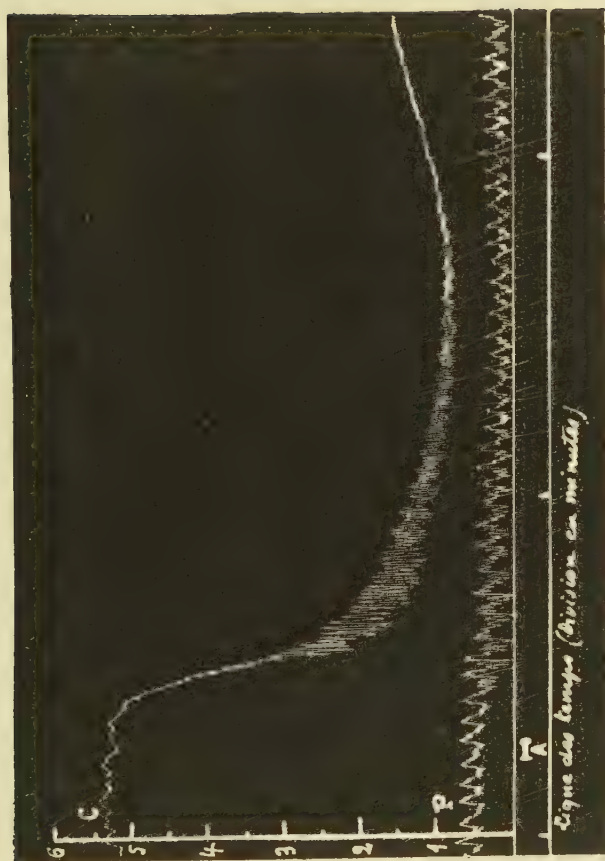


FIG. 4. — Chien curarisé. — C. Pression dans la carotide. P. — Pression dans l'artère pulmonaire.
En A, injection de V gouttes de Nitrite d'Amyle dans la veine fémorale.

prouvent au contraire, comme les précédents que, en ce qui concerne les phénomènes enregistrés par cette méthode, il y a une certaine indépendance entre les vaisseaux de la grande et de la petite circulation. Ils montrent en outre que parfois les phénomènes vasomoteurs peuvent être dominés par une influence cardiaque et que, dans le cas d'affaiblissement du cœur, les manomètres peuvent accuser une chute de pression aussi bien dans l'artère pulmonaire que dans la carotide.

Méthode coloriscopique. — C'est celle que nous avons employée en premier lieu et qui nous a donné les résultats les plus frappants.

Lorsque chez un chien curarisé à poitrine ouverte, on considère la teinte du poumon, celle-ci, chez les animaux jeunes n'ayant pas encore de surcharge anthracosique, apparaît d'un beau rose dont l'œil apprécie très facilement les nuances.

Nous n'avons employé que très rarement le dispositif conseillé par MM. Morat et Doyon (ligature d'une bronche principale après distension convenable du poumon qui, de la sorte, n'est plus modifié par les mouvements respiratoires, (voir au chapitre II). L'observation dans les conditions ordinaires est suffisante le phénomène étant très net.

Si l'on fait inhaler ou qu'on injecte dans une veine quelques gouttes de nitrite d'amyle, en un temps qui varie de quelques secondes à une demi-minute, rarement plus, le poumon se marbre de taches blanches qui s'étendent rapidement. Le parenchyme pulmonaire

devient très pâle. Les bords des lobes sont remarquablement *transparents*. Cette pâleur devenue en moins de quarante à cinquante secondes absolument uniforme persiste de sept à dix minutes, quelquefois un peu plus avec la même netteté, puis on voit apparaître des plaques roses qui s'étendent de la même façon que précédemment, et le poumon reprend peu à peu un aspect sensiblement normal.

Lorsqu'on examine des lobes pulmonaires dont le pédicule a été écrasé brusquement pendant l'expérience ainsi que nous l'avons exposé au chapitre précédent, les phénomènes sont plus apparents encore.

Il faut, croyons-nous, ne pas avoir vu le phénomène pour nous objecter comme le fait Plumier qu'il est dû « aux modifications profondes du sang produite par l'injection intraveineuse de nitrite d'amyle. »

Ces modifications, nous ne les nions pas, mais elles ne peuvent en aucune façon donner le change. Sous l'influence des injections veineuses ou même des inhalations, le sang prend une teinte *plus foncée* analogue à celle du sang veineux plutôt qu'à la teinte acajou de la méthémoglobine. Bien plus, cette teinte persiste *plus longtemps que le phénomène coloroscopique signalé*, et c'est pourquoi le poumon ne revient jamais à une coloration absolument analogue à celle qu'il avait avant l'expérience. Le ton est moins chaud, la teinte est plutôt « vieux rose », mais le parenchyme a cessé d'être *transparent* comme il l'était pendant la pâleur pulmonaire.

Il serait bien extraordinaire que du sang plus noir pût donner une teinte plus claire à l'organe qu'il irri-

gue, il ne le rendrait pas translucide et c'est cela que l'on observe après l'administration du nitrite d'amyle. L'erreur deviendrait absolument grossière si, comme le veut Plumier, le poumon à ce moment était gorgé de sang.

Discussion des Résultats.

Nous avons exposé les résultats de nos devanciers et les nôtres un peu longuement afin que le lecteur puisse juger lui-même de la valeur des arguments et surtout des faits. Nous serons brefs dans la discussion.

Si nous laissons de côté les hypothèses des auteurs qui eux-mêmes avouent ne pas voir nettement la cause des phénomènes observés, nous nous trouvons en présence de deux opinions opposées.

L'opinion de Plumier : le nitrite d'amyle produit une élévation de la pression pulmonaire, parce qu'il cause un plus grand afflux du sang au cœur droit. Les vaisseaux pulmonaires, malgré l'élévation de tension, sont dilatés.

L'opinion que nous avons soutenue avec notre maître, M. le professeur Pic : le nitrite d'amyle produit une légère élévation de la pression pulmonaire, parce qu'il cause une constriction des vaisseaux de la petite circulation. Son action directe (vaso-constriction pulmonaire) ou indirecte (vaso-dilatation périphérique) est d'anémier le poumon.

La première opinion s'appuie sur des expériences de circulations artificielles, très bien observées sans doute

et exactes quant à leurs résultats, mais dont la valeur est discutable. Elle s'appuie sur des preuves plus lointaines encore. Après être venue à l'esprit d'éminents physiologistes tels que Bradford et Dean, elle avait été rejetée par eux pour les raisons que nous avons données en analysant leur travail. A tant faire que de recourir à des arguments indirects, nous préférons celui de Bradford et Dean qui ont vu la vaso-dilatation causée par l'excitation du nerf dépresseur s'accompagner de chute et non d'élévation de la pression pulmonaire.

S'il nous était permis d'anticiper nous dirions en outre que l'opinion de Plumier a contre elle les faits observés en clinique. Si le nitrite d'amyle amenait dans le poumon une réplétion capable d'augmenter la pression sanguine dans des vaisseaux dilatés, l'administration de ce médicament dans le cas d'hémoptysie, augmenterait sûrement l'hémorragie. Or, il l'arrête le plus souvent d'une façon remarquable.

La seconde opinion, la nôtre, s'appuie sur l'analyse des tracés manométriques et sur une preuve directe : le changement de coloration (pâleur) des poumons.

Elle a contre elle les expériences de circulations artificielles et une augmentation insignifiante, si tant est qu'elle existe, de la pression dans l'oreillette gauche. Nous croyons que ce ne sont pas là des arguments suffisants à nous opposer. De plus, elle rend parfaitement compte de l'arrêt des hémoptysies observé en clinique.

En résumé, nous croyons que le nitrite d'amyle

anémie le poumon. Nous avons pensé d'abord qu'il produisait cet effet en faisant contracter les vaisseaux pulmonaires. Notre opinion s'est légèrement modifiée depuis nos premières publications. Nous croyons toujours que la constriction existe. C'est elle qui produit la hausse légère indiquée sur les tracés, mais les expériences des auteurs, les nôtres, nous ont montré que la petite circulation subissait beaucoup moins que la grande des influences considérables de la part du système nerveux vaso-moteur.

Nous pensons actuellement que la vaso-constriction pulmonaire explique en partie, mais non entièrement, le phénomène coloroscopique observé. L'anémie du poumon doit tenir aussi en partie au moindre afflux du sang au cœur droit par suite de la stase sanguine dans les vaisseaux périphériques.

CHAPITRE IV

ACTION DE L'ADRÉNALINE SUR LA CIRCULATION PULMONAIRE

Résultats expérimentaux.

Alors que la littérature médicale s'est enrichie en ces dernières années d'un nombre considérable de travaux concernant l'action de l'extrait de capsules surrénales et de l'adrénaline sur les vaisseaux de la grande circulation, peu d'auteurs se sont préoccupés de savoir ce que faisaient ces substances sur les vaisseaux du poumon.

Peu après la découverte en 1894, par OLIVER et SCHLEFER d'un principe vaso-constricteur élaboré par les capsules surrénales, CYBULSKY étudia l'action de l'extrait de ces glandes sur la circulation. Velich, dont nous verrons les travaux dans un instant, rapporte les conclusions de l'auteur polonais. D'après Velich, Cybulsky indiquerait qu'après injection d'extrait de capsules surrénales, on voit une notable dilatation des vaisseaux du poumon et une surcharge sanguine dans la petite circulation. La systole cardiaque serait incapable de vaincre l'obstacle apporté au cours du

sang par la vaso-constriction périphérique, d'où stase considérable dans le cœur gauche. Les deux cœurs ne travailleraient plus synchroniquement, et alors que le cœur droit, à cause de la grande extensibilité des vaisseaux pulmonaires, continuerait à se vider de son contenu, le cœur gauche ne pourrait suffire à sa tâche, et cette stase dans ses cavités contribuerait à augmenter l'accumulation du sang dans les poumons.

Nous n'avons quant à nous, pas trouvé tant de détails dans l'article de Cybulsky. Le physiologiste de Cracovie, dans le travail que nous avons eu sous les yeux et que nous avons pu faire traduire, dit simplement ceci : « Chez le lapin, l'injection de 1 centimètre cube d'extrait de capsules surrénales amène la mort. L'autopsie montre que la cause immédiate de cette mort est la constriction des vaisseaux. J'ai toujours observé une accumulation du sang, surtout dans le poumon assez souvent dans le cerveau et dans le cœur. Cette stase du sang dans la petite circulation est accompagnée de temps en temps d'une augmentation de volume des poumons (œdème pulmonaire ?) » Quoiqu'il en soit, il est certain que Cybulsky avait vu et signalé chez le lapin une congestion intense du poumon à la suite d'injection d'extrait de capsules surrénales.

VELICH est croyons-nous, le premier qui ait employé pour l'étude de l'action des extraits surrénaux sur la petite circulation, la méthode manométrique. Il opère sur des chiens curarisés, place une canule dans la carotide, une autre dans la branche de l'artère pulmonaire qui se rend au lobe moyen droit.

Les modifications de la pression sanguine dans les deux circulations sont constatées et inscrites à l'aide de manomètres enregistreurs à mercure. Dans la majorité des cas, l'auteur sectionne les pneumogastriques pour avoir éventuellement une élévation de pression plus considérable. Il a fait de la sorte 6 expériences. L'injection d'extrait aqueux de capsule surrénale de bœuf amène dans l'artère pulmonaire une petite élévation de pression qui n'est nullement proportionnelle à la hausse considérable de la pression aortique et peut même manquer dans certains cas. Velich, faisant allusion à l'opinion de Cybulsky signalée plus haut, a toujours observé un synchronisme parfait des pouls pulmonaire et carotidien.

L'auteur envisage alors les hypothèses qui peuvent expliquer l'élévation de pression pulmonaire : contraction des vaisseaux du poumon, accumulation du sang dans ces vaisseaux, afflux plus considérable du sang au cœur droit.

Velich est le seul auteur qui ait songé, pour résoudre la question à s'adresser à la méthode coloriscopique. Il prend un chien jeune pour éviter la surcharge anthracosique, le curarise ouvre sa poitrine et observe directement la teinte de l'organe. *Jamais il n'a vu de pâleur des poumons succéder à l'injection intraveineuse d'extrait de capsules surrénales*, et pourtant il a vu certains autres organes s'anémier dans ces conditions. Il conclut que les vaisseaux pulmonaires ne paraissent pas se contracter au moins aussi fortement que ceux des autres organes.

L'élévation de pression pulmonaire est-elle due alors

à un plus grand afflux du sang au cœur droit ? Par la veine cave inférieure, ceci est impossible par suite de la contraction des capillaires. Par la veine cave supérieure il en est peut-être autrement car SPINA a montré qu'il existait de l'hyperhémie du cerveau à la suite des injections d'extrait de capsules surrénales. Il est donc possible que le sang apporté par la veine cave supérieure soit en quantité plus considérable.

Mais l'hypothèse la plus probable est qu'une grande part revient à la stase sanguine dans les poumons par suite de l'accumulation du sang dans le cœur gauche. Dans deux cas où pour vérifier cette façon de voir, Velich a pris la pression dans les cavités gauches, il a observé une surpression considérable dans ces cavités (la pression de l'oreillette passe dans un cas de 6 à 30 millimètres).

L'auteur conclut : L'élévation de pression pulmonaire ne peut être attribuée à la vaso-constriction. Elle est due pour une part au plus grand afflux du sang au cœur droit, par la veine cave supérieure et, pour une autre part beaucoup plus importante, à la stase pulmonaire résultant du remplissage exagéré du cœur gauche.

Velich a observé en outre que l'application directe d'extrait de capsules surrénales sur le poumon n'amène pas d'anémie du point touché comme cela a lieu pour les muqueuses.

MELLIN, à 8 lapins dont 2 non curarisés, a injecté quelques gouttes d'une solution d'adrénaline. L'influence sur la pression pulmonaire est insignifiante. Quelquefois, l'auteur observe une hausse peu

prononcée, non comparable à celle qui se produit dans le domaine de l'aorte. Dans d'autres cas, il a une baisse légère ou pas de modification. Par contre, dans l'oreillette gauche, existe souvent une élévation de pression notable (plus de 9 millimètres dans un cas).

En somme, l'adrénaline, qui amène une élévation de pression considérable dans la grande circulation, ne fait presque rien sur la petite.

BRODIE ET DIXON observent, à l'aide de circulations artificielles dans lesquelles le sang est injecté à une pression constante, les variations de l'écoulement du sang par les veines sous des influences diverses.

L'excitation des nerfs ne leur a rien donné, d'où les auteurs concluent que les poumons sont complètement dépourvus de nerfs vasomoteurs.

L'adrénaline amène des résultats merveilleux sur d'autres organes : le débit sanguin diminue ou va même jusqu'à s'arrêter complètement. Dans les poumons, au contraire, on ne voit pas de modification de l'écoulement, ou bien on peut même observer une augmentation du débit sous l'influence de l'adrénaline. Brodie et Dixon disent que cette dilatation des vaisseaux pulmonaires par l'adrénaline est conforme à l'opinion de Gerhard et Biedl qui ont étudié la question en inscrivant la pression pulmonaire¹.

Enfin PLUMIER, dans un travail important, étudie à nouveau la question.

¹ Nous n'avons pas retrouvé les travaux de ces deux auteurs auxquels Brodie et Dixon font allusion.

Dans une première série d'expériences, sur de grands chiens de 15 à 25 kilogrammes anesthésiés par la morphine et au besoin, de temps en temps par un peu de chloroforme, il prend simultanément la pression dans la carotide, dans une branche de l'artère pulmonaire et dans l'oreillette gauche. L'injection de 1 ou 2 centimètres cubes de la solution à 1 pour 1000 d'adrénaline Takamine est suivie, au bout de quinze à vingt secondes, d'une augmentation de pression dans la carotide, dans l'artère pulmonaire et dans l'oreillette gauche. En même temps, le pouls diminue notablement de fréquence et les oscillations manométriques acquièrent une grande amplitude. On observe les mêmes résultats lorsqu'on opère sur des chiens à poitrine refermée par le procédé de Léon Frédéricq. Il s'agit maintenant d'interpréter les phénomènes.

Plumier coupe les pneumogastriques et les anses de Vieussens à un chien. L'injection d'adrénaline est suivie d'une augmentation de pression considérable dans la carotide et l'artère pulmonaire, mais les effets cardiaques du poison sont supprimés. Le pouls garde sa fréquence normale. Autre phénomène nouveau et important, la pression dans l'oreillette gauche commence par baisser pendant un temps très court. Elle se relève ensuite et atteint bientôt un chiffre supérieur à son niveau primitif. Plumier fait grand cas de cette légère baisse de pression, qui est en faveur d'une vasoconstriction et pense que « ces expériences démontrent que l'élévation de la pression pulmonaire que l'on observe après injection d'adrénaline ne peut être complètement attribuée à la stase veineuse produite dans

l'oreillette gauche, puisque, dans ces expériences, l'élévation se fait alors que la pression qui règne dans l'oreillette est plus faible que normalement.

Dans une autre série d'expériences, l'auteur limite la circulation au cœur et aux poumons (tronc artériel brachio-céphalique mis directement en communication avec la veine cave supérieure à l'aide d'une canule recourbée, ligatures de l'aorte en dessous de la sous-clavière gauche, ligatures de la veine cave et de l'azygos). Dans ces conditions, on a encore après injection de 1 milligramme d'adrénaline, une grande élévation de pression dans la sous-clavière et dans l'artère pulmonaire. La pression dans l'oreillette gauche n'est pas modifiée. « Le sang du cœur gauche passant presque uniquement pour se rendre au cœur droit, par le tube de verre, on doit admettre que la forte hausse de pression que l'on constate immédiatement en aval du cœur gauche est due à une action cardiaque. Par conséquent, il est légitime de penser que la pression s'élève dans l'artère pulmonaire, au moins en partie, pour la même raison. »

L'influence cardiaque de l'adrénaline est démontrée directement sur le cœur extrait du corps et nourri par une circulation artificielle de liquide de Locke (renforcement des pulsations). Enfin, sur des poumons séparés de l'animal, Plumier a obtenu, par la méthode des circulations artificielles, des résultats contraires à ceux de Brodie et Dixon. L'injection d'adrénaline est suivie de diminution considérable de débit par les veines pulmonaires. Plumier conclut de ces expériences que l'élévation de pression pulmonaire est due en partie au

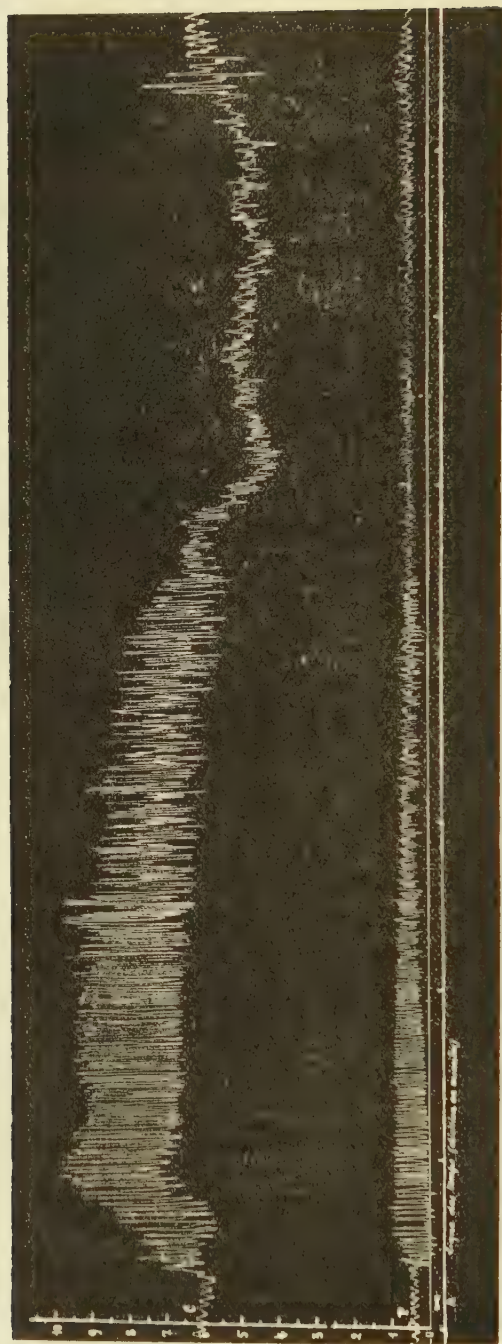


FIG. 5. — Chien curarisé. --- C, Pression dans la carotide. — P, Pression dans l'artère pulmonaire.
En A, injection de X gouttes d'*Adrénaline* (solution à 1/1000) dans la veine fémorale.

renforcement de la systole cardiaque, en partie à une action vaso-constrictive sur les vaisseaux du poumon.

Nous ne faisons que signaler les travaux de CARNOT et JOSSEMAND. Ces auteurs ont vu expérimentalement que l'adrénaline n'avait aucun effet hémostatique sur le poumon. Des injections intratrachéales et intraparenchymateuses d'adrénaline ne causèrent aucune diminution de l'hémorragie causée par une plaie artificielle de l'organe.

Expériences personnelles.

Méthode graphique. — Nos résultats sont absolument confirmatifs de ceux de Velich et de Plumier.

Nous avons opéré comme précédemment sur des chiens légèrement curarisés et enregistré simultanément la pression dans une carotide et dans une branche de l'artère pulmonaire gauche.

Nous injectons l'adrénaline dans la veine fémorale. Nous nous sommes tenus à de faibles doses, guidés toujours par cette pensée que nous cherchions plus à arriver à des conclusions ayant une portée thérapeutique qu'à observer des faits ayant un intérêt physiologique purement spéculatif.

A des chiens d'une dizaine de kilogrammes, nous avons injecté des doses d' $1/4$ ou $1/2$ milligramme au plus d'adrénaline ($1/4$ ou $1/2$ centimètre cube de la solution au millième).

L'injection est rapidement suivie d'une hausse de pression considérable dans la carotide et d'une éléva-

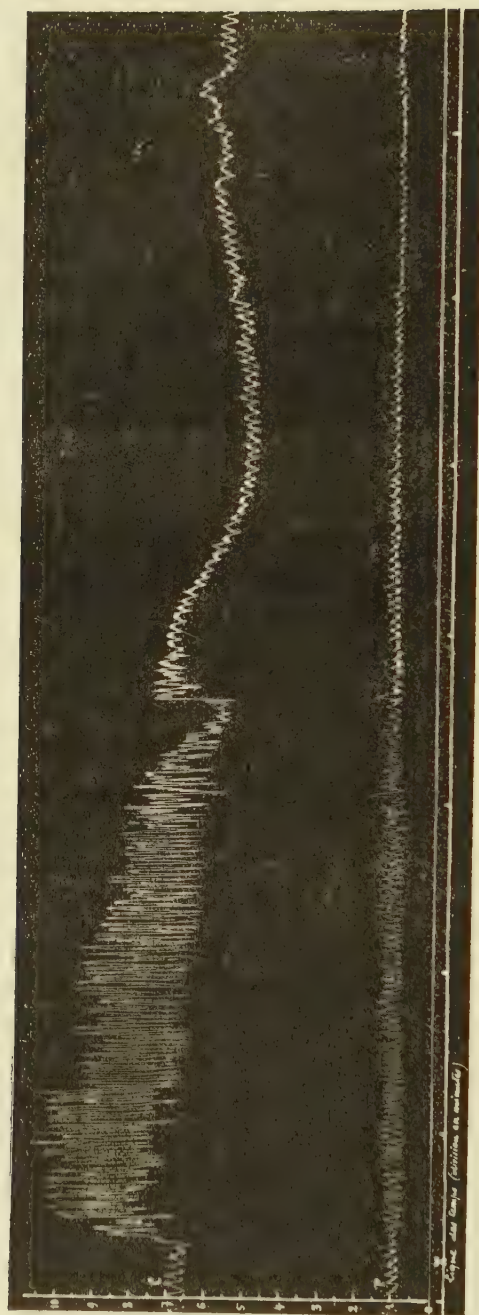


Fig. 6. — Chien curarisé. — C. Pression dans la carotide. — P. Pression dans l'artère pulmonaire.
En A, injection de V gouttes d'Adrénaline (solution à 1/1000) dans la veine fémorale.

tion très appréciable dans l'artère pulmonaire. Dans les conditions ordinaires, les effets cardiaques du poison sont tout à fait évidents. Nos tracés montrent que le cœur se ralentit et que les oscillations manométriques acquièrent une remarquable amplitude. Dans l'artère pulmonaire les maxima sont bien au-dessus de leur niveau primitif, mais les minima sont également bien au-dessous et tombent parfois à une valeur négative (fig. 5). Il n'est pas besoin de considérer les graphiques pendant bien longtemps pour acquérir la certitude que dans de pareilles conditions, les effets cardiaques pri-
ment tout, notamment en ce qui concerne la pression dans l'artère pulmonaire.

Dans plusieurs expériences, nous avons pourtant constaté un fait sur lequel nous reviendrons : la surpression pulmonaire, sans être considérable, est plus durable que la hausse passagère déterminée dans la carotide. La pression pulmonaire reste légèrement au-dessus de son niveau primitif alors que la pression carotidienne est retombée à un chiffre normal ou même un peu inférieur au chiffre primitif (fig. 6).

Dans quelques expériences nous avons sectionné les pneumogastriques. Là encore, nous confirmons les résultats de nos devanciers. Les effets cardiaques de l'adrénaline sont supprimés par ce procédé. On n'observe plus de ralentissement du cœur. Les graphiques sont plus réguliers. Les oscillations manométriques conservent la même amplitude. La pression monte dans les deux circulations. Dans la carotide, l'élévation est plus considérable que sur des chiens à pneumogastriques intacts (fig. 7).



FIG. 7. — Chien curarisé à *pneumogastriques coupés*. — C. Pression dans la carotide. — P. Pression dans l'artère pulmonaire.
En A, injection de X gouttes d'*Adrénaline* (solution à 1/1000) dans la veine fémorale.

Méthode coloriscopique. — Nous avons toujours en même temps que la pression s'enregistre à l'aide du manomètre, considéré la teinte que prenaient les poumons.

Or, nous ne pouvons affirmer qu'immédiatement après l'injection, alors que les manomètres indiquent une hausse de pression dans les deux circulations, la teinte de l'organe change dans un sens ou dans l'autre. Mais peu après (en général une minute environ) alors que la pression sanguine est encore au-dessus de la normale, on voit dans la plupart des cas, d'une façon extrêmement nette, le poumon prendre une teinte rose beaucoup plus intense, se congestionner. Cet état dure quelques minutes puis insensiblement la teinte revient à son état normal. La fin du phénomène est du reste beaucoup moins nette que le commencement. Là, aucune objection ne peut être faite. L'extrait de capsules surrénales ou l'adrénaline ne modifient en aucune façon l'état du sang. Les différences de coloration conservent le même ton. Ce ton est un de ceux qui frappent vivement l'œil, laissant à celui-ci toute facilité d'apprécier une nuance plus ou moins vive.

On peut, comme précédemment, pincer brusquement un lobe ou un fragment de lobe et apprécier une fois l'expérience finie les changements apportés par l'injection du médicament. Dans les lobes pincés, deux minutes après l'injection d'adrénaline, nous avons constamment observé la transparence moins grande des bords de l'organe. Plusieurs fois, nous avons même vu, au moment où la pince, vivement serrée, emprisonne dans le fragment ainsi isolé, le

sang qu'il contient, se produire de très petites suffusions sanguines sous la plèvre viscérale, Dans tout le cours de nos expériences, nous n'avons jamais observé ce phénomène dans d'autres conditions.

Discussion.

Nous avons donc observé ici encore des phénomènes très nets. D'une part, une élévation de pression dans les deux circulations, élévation *simultanée* dans la carotide et dans la pulmonaire, se produisant presque immédiatement après l'injection intraveineuse d'adrénaline. D'autre part, un phénomène coloroscopique très net lui aussi, mais un peu plus tardif et consistant en une intensité plus grande de la teinte rosée du poumon. Les tracés obtenus chez des chiens à pneumogastriques coupés montrent que l'élévation de pression pulmonaire peut se produire indépendamment du renforcement des systoles cardiaques.

Faut-il admettre tout à fait au début de l'action de l'adrénaline une vaso-constriction pulmonaire. Nous n'avons aucun fait qui confirme ou infirme cette hypothèse.

Mais, par contre, peu après le début de la hausse manométrique, nous voyons un phénomène coloroscopique se produire : le poumon se congestionne. De l'état de réplétion considérable des vaisseaux pulmonaires, peu de temps après l'injection, nous avons des preuves solides empruntées soit à nos expériences, soit aux travaux de nos devanciers : d'abord le phénomène coloriscopique, ensuite l'élévation de pression dans

l'oreillette gauche. Nous sommes portés à attribuer une valeur peu considérable aux modifications de pression de l'oreillette gauche quand celles-ci sont peu accentuées, mais quand elles sont aussi nettes que celles que produit l'adrénaline, nous sommes tout disposés à accorder au phénomène une grande signification. Or, les tracés de Plumier sont fort instructifs. Si l'on se reporte à la figure 1 du travail de cet auteur, on peut voir que la pression de l'oreillette gauche s'élève de façon très importante. Chose digne de remarque; elle s'élève encore ainsi que la pression pulmonaire, alors que la pression carotidienne commence à baisser (seconde coupure du tracé).

Fait à noter encore : cette hausse de pression dans l'oreillette gauche se produit même quand l'élévation de la pression pulmonaire est peu nette (MELLIN).

Nous proposons des phénomènes l'explication suivante : L'adrénaline amène dans le domaine de la grande circulation une vaso-constriction énergique (mais à vrai dire de trop peu de durée, croyons-nous, pour être utilisée en thérapeutique). Dans le domaine de la petite circulation, ce médicament produit peut-être au début de son action une vaso-constriction. Nous n'avons aucun fait personnel qui nous permette d'affirmer cette vaso-constriction, mais elle n'est pas inadmissible, car la hausse de pression pulmonaire débute en même temps que la hausse carotidienne et non après elle; de plus un tracé de Plumier (fig. 2) de son mémoire montre avant l'élévation dans l'oreillette gauche une baisse légère et momentanée.

Quoi qu'il en soit, en admettant même que le système

nerveux commande la constriction des vaisseaux, son influence peu considérable est bientôt vaincue par la gêne mécanique apportée par la constriction puissante des vaisseaux aortiques. Le cœur gauche ne suffit plus à sa tâche. Le système pulmonaire se laisse rapidement distendre et il en résulte une congestion intense des poumons. C'est à cette congestion, à cette stase sanguine dans la petite circulation, qu'il faut attribuer la persistance de l'élévation de pression pulmonaire observée sur quelques tracés (fig. 6).

Nos travaux confirment ceux de Cybulsky et de Velich. Ils ne contredisent pas d'une façon complète ceux de Plumier qui croit à la constriction des vaisseaux pulmonaires (malgré la hausse de pression que cet auteur a observée dans l'oreillette gauche), mais ils montrent que cette constriction, si elle existe est peu durable et fait rapidement place à une dilatation passive et intense.

La conclusion thérapeutique que nous n'hésitons pas à formuler est que l'adrénaline, si elle était injectée dans les veines (la seule façon rationnelle de l'administrer pour en obtenir des effets vaso-moteurs) serait un très mauvais médicament de l'hémoptysie.

CHAPITRE V

ACTION DES PRÉPARATIONS D'ERGOT DE SEIGLE SUR LA CIRCULATION PULMONAIRE

Résultats expérimentaux.

Alors que les préparations d'ergot sont employées dans le traitement des hémoptysies depuis plus de trois quarts de siècle, il est vraiment remarquable de voir combien peu d'expériences ont été faites concernant l'action de cet agent thérapeutique sur la circulation pulmonaire.

HOLMES, dans un travail qui fait date dans l'histoire des propriétés de l'ergot, cherche à expliquer la baisse de pression carotidienne qui accompagne les injections intraveineuses de ce médicament. L'auteur trouve une explication très simple « Le tout, dit-il, consiste à faire jouer un rôle au poumon dans les changements que peut présenter la pression dans les artères. » La pression carotidienne baisserait parce qu'une vaso-constriction pulmonaire mettrait obstacle à l'arrivée du sang au cœur gauche. Holmes apporte « un certain nombre de faits ou d'inductions simples et directes qui lui paraîs-

sont apporter une confirmation utile à la constriction des vaisseaux pulmonaires. »

Tous les auteurs, depuis, reproduisent les idées de Holmes sans y apporter de confirmations autres que celles tirées du simple raisonnement.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que trois travaux importants où l'action du seigle ergoté sur les vaisseaux du poumon était étudiée avec quelques détails. Ces travaux appartiennent à des auteurs déjà cités dans les chapitres précédents, Bradford et Dean, Mellin, Plumier.

BRADFORD et DEAN chez le chien injectent une solution d'ergotine dans la jugulaire. Ils observent une chute de pression considérable mais transitoire dans la grande circulation, suivie d'une augmentation progressive. La pression de l'artère pulmonaire ne baisse pas après cette injection. On observe au contraire d'emblée une augmentation légère mais très nette et maintenue. Les auteurs ne savent si ces effets sont dus à l'action du médicament sur le muscle cardiaque, déterminant de la faiblesse de ce muscle, ou bien s'il y a en plus une vaso-constriction pulmonaire, en d'autres termes, si l'augmentation de pression pulmonaire est entièrement passive ou, au contraire entièrement ou en partie active. La chute de pression dans la grande circulation est d'autre part trop considérable pour dépendre de la constriction des vaisseaux pulmonaires, car, la hausse de pression dans la petite circulation est très faible. Bradford et Dean pensent qu'il est besoin pour

interpréter les faits de nouvelles recherches, notamment sur l'action de l'ergot sur le cœur gauche.

MELLIN se sert de solution à 1 ou 2 pour 10 d'extrait fluide de seigle ergoté dans le liquide physiologique. D'une façon générale il obtient des résultats concordant avec ceux de Bradford et Dean. Le seigle ergoté amène une élévation durable et importante de la pression pulmonaire. Cette élévation est due probablement à une constriction des vaisseaux du poumon. On peut admettre pourtant qu'elle résulte aussi en partie de l'écoulement plus difficile du sang du ventricule gauche, celui-ci ayant à vaincre une résistance plus grande du côté de la périphérie. L'élévation de pression dans l'oreillette gauche étant insignifiante, la constriction pulmonaire doit jouer le rôle principal.

PLUMIER se sert d'extrait fluide de seigle ergoté de Parke et Davis¹ ou d'« ergot aseptique² ». Il enregistre sur des chiens à poitrine ouverte la pression dans la carotide, dans l'artère pulmonaire et dans l'oreillette gauche. « Dix secondes environ après l'injection de 2 centimètres cubes d'extrait dans la veine jugulaire droite, on voit la pression carotidienne s'abaisser pendant une quinzaine de secondes, puis se relever et atteindre assez

¹ L'extrait fluide de seigle ergoté de Parke et Davis est une préparation renfermant d'après le fabricant trois parties d'extrait fluide d'ergot, quatorze parties de vin blanc et trois parties d'alcool. 1 centimètre cube de cette préparation a la même action que 1 gramme de seigle ergoté de bonne qualité (Plumier).

² Préparation dépourvue d'alcool et plus concentrée que la précédente.

rapidement une valeur légèrement supérieure à sa valeur primitive. Elle continue ensuite à s'élever très légèrement et se maintient assez longtemps un peu au-dessus de la normale.

« Dans l'artère pulmonaire, la pression s'élève d'emblée sans subir de chute préalable et atteint bientôt une valeur relativement considérable qu'elle conserve pendant longtemps. Assez souvent, la pression pulmonaire ne se maintient pas au maximum atteint, mais après y être parvenue, elle s'abaisse légèrement, tout en conservant une valeur supérieure à la normale.

« Dans l'oreillette gauche, la pression n'est pas modifiée par l'injection ».

L'auteur se demande si la baisse de pression carotidienne est due à une vaso-constriction énergique des vaisseaux pulmonaires « constituant un barrage au cours du sang du ventricule droit vers le ventricule gauche ». Il ne le pense pas, car, s'il en était ainsi, la pression devrait baisser dans l'oreillette gauche, et il n'en est rien. La chute de pression dans la carotide, tient plutôt à un affaiblissement du cœur, affaiblissement déjà constaté par WERTHEIMER et MAGNIN à l'aide de sondes manométriques placées dans le ventricule droit; constaté également par Plumier sur le cœur extrait du corps et nourri à l'aide d'une circulation artificielle de liquide de Locke. (L'affaiblissement dure peu du reste (moins de 20 secondes) et fait place à un renforcement des contractions (Plumier).

D'autre part, la hausse de pression pulmonaire n'est pas une conséquence d'une modification de la grande circulation, car des tracés oncographiques du rein ou

des circulations artificielles à travers un segment de membre montrent une vaso-constriction.

L'auteur conclut : « Ainsi donc la pression s'élève dans l'artère pulmonaire, malgré un affaiblissement des contractions du cœur et indépendamment des phénomènes qui se passent dans la grande circulation. Cette élévation de pression ne peut être due qu'à une constriction très énergique des vaisseaux du poumon. »

Remarquons en passant la contradiction entre cette phase et une autre du même travail, à laquelle nous avons fait allusion précédemment : « S'il en est ainsi (s'il y a vaso-constriction pulmonaire) le premier effet de cette vaso-constriction énergique doit être de diminuer la pression sanguine dans l'oreillette gauche. Or, sur les graphiques, on peut voir que la pression qui règne dans l'oreillette gauche n'est pas modifiée par l'injection intraveineuse d'extrait fluide de seigle ergoté. »

Plumier a étudié ensuite l'action de l'ergotinine Tanret. Cette préparation injectée dans les veines produit d'emblée une élévation de la pression carotidienne. Elle est sans action sur la circulation pulmonaire et sur le cœur.

Expériences personnelles.

Nous avons expérimenté l'ergot en nous servant des deux préparations le plus employées en France pour la voie hypodermique, l'ergotine Yvon et l'ergotinine Tanret. Là encore, nous n'avons pas injecté de fortes



FIG. 8. — Chien curarisé. — C, Pression dans la carotide. — P, Pression dans l'artère pulmonaire.
En A, injection de 1 cc. 1/2 d'*Ergotine Yvon* dans la veine fémorale.

doses, essayant de nous rendre compte si le médicament tel qu'il est employé en clinique, est susceptible de rendre quelques services. Nous n'avons jamais dépassé pour l'ergotine Yvon 1 centimètre cube et demi, pour l'ergotinine Tanret 1 centimètre cube.

Méthode graphique. — Avec des doses inférieures à 1 centimètre cube pour l'ergotine Yvon, et un demi-centimètre cube pour l'ergotinine Tanret, nous avons obtenu des résultats inconstants, souvent nuls.

A des doses un peu plus fortes (1 centimètre cube et demi, et 1 centimètre cube) injectées dans la veine fémorale de chiens de taille moyenne (une dizaine de kilogrammes), nous avons obtenu des résultats très comparables à ceux de nos devanciers. Les modifications de la pression dans les divers territoires sont seulement un peu plus faibles, en raison de la moindre quantité de médicament injectée.

a) *Ergotine Yvon.* — Cette préparation amène, du côté de la grande circulation, dans la première minute qui suit l'injection, des résultats un peu variables suivant les expériences. La pression carotidienne commence ordinairement par baisser; quelquefois elle paraît profondément troublée (comme sur le tracé que nous publions, fig. 8). Elle accuse une élévation très sensible, puis une baisse profonde. Mais ces phénomènes sont de courte durée et, comme nous n'envisageons que l'effet dans son ensemble, ils ne nous paraissent pas devoir être retenus. Au surplus, c'est un fait bien connu (Holmes. Wertheimer et Magnin, etc.)



Fig. 9. — Chien curarisé. — C, Pression dans la carotide. — P, Pression dans l'artère pulmonaire.
En A., injection de 1 cc. d'*Ergofiline Tanret* dans la veine fémorale.

que ces effets ne se produisent qu'après injection intraveineuse. Wertheimer et Magnin ont prouvé que l'ergotine en injection hypodermique élève toujours la pression artérielle sans abaissement préalable, tandis qu'à la suite d'une injection intraveineuse, elle produit au contraire une chute notable de la pression souvent précédée et suivie d'une augmentation. Bientôt, la pression remonte d'une façon définitive au-dessus de son niveau primitif, et cette hausse est durable.

Le manomètre, en rapport avec une branche de l'artère pulmonaire, accuse d'emblée une hausse légère, mais qui dure beaucoup moins longtemps que l'élévation carotidienne. La pression a toujours regagné son niveau primitif, deux ou trois minutes après l'injection.

b) *Ergotinine Tanret*. — Nos tracés sont tout à fait analogues à ceux de Plumier. L'injection intraveineuse de 1 centimètre cube de la solution détermine une hausse régulière de la pression carotidienne. On n'observe pas de baisse primitive ou de troubles semblables à ceux que détermine l'ergotine Yvon. Mais la pression revient plus rapidement à son niveau normal et, un quart d'heure après l'injection, l'effet du médicament est en général épuisé (fig. 9).

Dans l'artère pulmonaire, nous n'avons jamais observé aucune modification de la pression.

Méthode coloriscopique. — Nous n'avons rien observé de net. Dans quelques expériences, il nous a semblé que l'ergotine Yvon déterminait une pâleur légère et extrêmement fugace. Le phénomène est très

peu marqué, si toutefois il existe. L'injection d'ergotinine Tanret ne modifie en aucune façon la teinte de l'organe.

Aux doses thérapeutiques ou même à des doses un peu supérieures, les préparations d'ergot ne paraissent donc pas avoir une action bien manifeste sur la circulation pulmonaire. L'ergotinine Tanret ne modifie en aucune façon les tracés. L'ergotine Yvon, qui produit une hausse légère de la pression pulmonaire, ne détermine pas un effet vasomoteur bien sensible, puisqu'il ne se traduit pas ou qu'il se traduit à peine par un changement de coloration de l'organe.

Accessoirement, nous avons, chez nos chiens à poitrine ouverte, regardé comment se comportait le cœur vis-à-vis de ces médicaments. Les deux préparations nous ont paru toujours augmenter l'énergie des contractions cardiaques. Ce résultat, que nous n'avons pas autrement cherché à approfondir, est contraire à l'opinion de quelques physiologistes, de Wertheimer et Magnin en particulier. Elle est tout à fait conforme, par contre, aux faits observés en clinique où les préparations d'ergot paraissent rendre de réels services comme toniques du cœur.

Discussion.

N'ayant pas observé d'effets bien marqués sur la circulation pulmonaire avec les deux préparations d'ergot que nous avons employées, la discussion sera brève.

Les auteurs qui nous ont précédé ont obtenu chez le chien ou le lapin, par injections intraveineuses de cer-

taines préparations d'ergot, une modification assez importante de la pression pulmonaire qu'ils attribuent tous à une vaso-constriction. Nous ne nions pas ces résultats, d'autant plus que nous-mêmes avons obtenu avec l'ergotine Yvon des résultats qui, intensité mise à part, sont tout à fait comparables.

Nous n'aurions rien obtenu que nous ne pourrions encore nous inscrire en faux contre nos devanciers. En effet, les différentes préparations commerciales dérivées de l'ergot sont très différentes les unes des autres. Nous ne voulons pas rappeler les tentatives qui ont été faites pour isoler de l'ergot de seigle un principe nettement défini, ou mentionner les différentes spécialités présentées aux praticiens. On trouvera tous les renseignements concernant cette question dans les traités classiques ou dans l'article très documenté du *Dictionnaire de Richet*.

Est-il une conclusion pratique des faits expérimentaux à tirer, concernant le traitement des hémoptysies.

Nous laissons la parole aux auteurs qui ont observé la vaso-constriction des vaisseaux du poumon.

« La valeur de ce médicament dans l'hémoptysie doit être jugée d'après les résultats observés en clinique et encore il est bien difficile d'attribuer à cette drogue un effet favorable sur un accident qui s'arrête ordinairement d'une façon spontanée. Au point de vue pharmacologique, on peut difficilement comprendre comment l'ergot agit, puisqu'il élève la pression pulmonaire » (BRADFORD et DEAN).

« L'ergot s'emploie avec succès dans les hémorra-

gies capillaires. Il n'en est pas de même dans celles des gros vaisseaux. Quant aux hémorragies pulmonaires, Bradford et Dean se demandent si ce médicament est utile. Nos expériences prouvent qu'il est nuisible. Si, dans une hémoptysie, le sang s'écoule par un vaisseau d'un certain calibre, l'hémorragie peut être aggravée » (MELLIN).

Nos expériences nous ont montré que des deux préparations le plus employées en France et ordonnées chaque jour dans la thérapeutique de l'hémoptysie, l'une était totalement inactive sur les vaisseaux du poumon, l'autre avait une action bien faible puisqu'elle ne se traduit par aucun phénomène coloroscopique.

Doit-on conserver l'ergot dans le traitement des hémorragies pulmonaires ? Nous ne le pensons pas, à moins que l'on considère comme un phénomène favorable l'action tonique cardio-vasculaire de ce médicament. Cette façon de voir est discutable à coup sûr (mais on donne encore la digitale dans les hémoptysies) et nous ne voulons pas l'approuver ou la rejeter absolument. En tout cas, les préparations d'ergot ne nous paraissent pas constituer un traitement d'urgence de l'hémoptysie ainsi qu'on a coutume de le croire.

CHAPITRE VI

DONNÉES CLINIQUES CONCERNANT L'EMPLOI DU NITRITE D'AMYLE DE L'ADRÉNALINE ET DE L'ERGOT DE SEIGLE DANS LES HÉMOPTYSIES

Nous n'avons jusqu'ici étudié le nitrite d'amyle, l'adrénaline, l'ergot de seigle qu'au point de vue expérimental et dans le seul but de voir si l'emploi de ces médicaments dans la thérapeutique des hémoptysies était justifié. Nous allons examiner très rapidement maintenant ce que nous disent la clinique et l'observation au lit du malade.

Nitrite d'amyle.

Depuis 1904, époque à laquelle F. HARE, médecin de l'hôpital de Brisbane, expérimenta pour la première fois en clinique le nitrite d'amyle¹, de nombreuses ob-

¹ Quelques années auparavant, certains auteurs, FLICK en particulier (*La trinitrine dans les hémoptysies. — Nouveaux remèdes*, 1898) avaient signalé les bons effets de la trinitrine dans le traitement des hémoptysies. Il nous a été impossible de nous procurer le travail que nous citons ici d'après Vaquez. (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, janvier 1908).

servations se rapportant à l'emploi de ce médicament dans les hémoptysies ont été relatées. Dans les cinq cas de Hare, l'hémostase fut immédiate. ROUGET, LEMOINE à la *Société médicale des hôpitaux de Paris* (20 avril 1905) rapportent une quinzaine de cas, tous également très favorables. POULIOT¹ signale deux cas d'hémoptysies à répétition très heureusement influencées par le nitrite d'amyle. GRACE-CALVERT² expérimente vingt fois ce médicament chez cinq tuberculeux. Dans tous les cas sans exception, il observe la cessation immédiate de l'hémoptysie, quatre minutes au plus après l'inhalation.

En collaboration avec nos maîtres, MM. les professeurs SOULIER et PIC³, nous avons rapporté quatre observations où le succès du nitrite d'amyle fut radical et à peu près instantané, son action s'étant manifestée au maximum trois minutes après l'inhalation.

BOURLAND⁴ relate quatorze cas d'hémoptysies jugulées de façon immédiate par le nitrite d'amyle. Dans deux de ces observations, dont l'une nous appartient l'action de ce médicament est particulièrement démonstrative. Ces observations permettent en effet de comparer chez le même malade des hémoptysies traitées par le nitrite d'amyle à des hémoptysies laissées à leur évolution propre. A propos de son premier malade (ob. III) l'auteur écrit « le 15 février 1905, violente hémoptysie, inhalation de VI gouttes de nitrite d'amyle

¹ *Archives médico-chirurgicales du Poitou*, 1906.

² Analyse in *Semaine médicale*, 3 juillet 1907.

³ *Lyon médical*, 1905, p. 881.

⁴ Thèse de Lyon, 1905.

et l'hémoptysie cesse immédiatement. Le lendemain, nouvelle hémoptysie, pas d'inhalation de nitrite et l'hémoptysie dure longtemps. Le soir même le malade reprend une nouvelle hémoptysie qui cesse dès qu'il a inhalé VI gouttes de nitrite d'amyle ». Chez le deuxième malade (obs. V) « hémoptysie très violente (un demi crachoir de sang rouge) s'annonçant comme mortelle et arrêtée par deux ampoules de nitrite d'amyle. Ce pronostic semblait bien justifié, puisque deux semaines après, pendant la nuit, la malade eut de nouveau une forte hémoptysie ; une garde étrangère au service ne songea pas à lui faire inhaler du nitrite d'amyle et la malade succomba au bout de quelques minutes ».

Nous pourrions à ces observations en ajouter d'autres que nous avons recueillies depuis. Elles sont toutes aussi démonstratives et, nous insistons sur ce point : dans toutes, l'arrêt de l'hémorragie suivit de quelques minutes à peine l'administration du médicament.

Nous estimons que la question est actuellement jugée et nous préférons faire quelques remarques que nous a suggérées notre pratique hospitalière pendant ces quelques dernières années.

Et d'abord, le nitrite d'amyle doit être donné autant que possible par une main médicale, si l'on veut apprécier justement ses effets. Nous avons en plusieurs circonstances observé le fait suivant : Un malade prend une hémoptysie en notre absence. Le personnel du service, prévenu, donne du nitrite d'amyle et n'observe aucun effet. Le même malade reprend une hémoptysie en notre présence nous faisons nous-même l'inhalation,

l'hémoptysie s'arrête. — L'explication de ce fait nous paraît très simple. La garde avait timidement brisé une ampoule et fait inhaler... à distance les vapeurs du médicament. En réalité, ce n'est pas ainsi qu'il faut procéder. Nous sommes de l'avis de Vaquez « Les nitrites, pour agir utilement sur la pression vasculaire, doivent, par leur rapidité d'action, surprendre l'organisme. »

Il sera donc de toute nécessité, en cas d'hémoptysie, où cette surprise de l'organisme nous paraît tout à fait indispensable, de donner le nitrite d'amyle sans crainte, presque brutalement, et de n'arrêter l'inhalation qu'après en avoir obtenu une congestion intense de la face et une sensation souvent pénible pour le malade.

Nous n'avons jamais vu survenir d'accident dans ces conditions. Le professeur Hayem a pu dire du reste à la Société médicale des Hôpitaux de Paris: « On peut user sans crainte de ce médicament et il offre peu de dangers lorsqu'il est pur. » Nous avons pour notre part souvent fait la remarque que le nitrite d'amyle s'altère très rapidement et on ne doit jamais l'employer qu'en ampoules scellées à la lampe. A cette condition, la façon énergique et même quelque peu brutale si l'on veut, que nous préconisons, n'aura jamais, croyons-nous, d'inconvénient.

Enfin, et bien que nous n'ayons jamais observé nous-même ce cas, nous pensons que le nitrite d'amyle peut quelquefois rester inefficace (aucune médication n'est infailible et certaines hémoptysies sont évidemment au-dessus de toute ressource). Si l'inhalation a été faite par le médecin et dans les conditions sur lesquelles

nous venons d'insister, il sera inutile de prolonger l'action du médicament, et nous croyons que la formule « tout ou rien » est de mise ici. Le nitrite d'amyle agit immédiatement; si son action n'est pas immédiate, nous croyons qu'elle sera nulle. Il remplit en un mot les conditions de ce qu'il est convenu d'appeler une médication d'urgence. Il pourra parer de façon immédiate à l'accident mais il ne faut pas plus lui demander.

Une question maintenant se pose. Contre quelles hémoptysies surtout le nitrite d'amyle sera efficace? Est-ce que les tuberculeux cavitaires vont bénéficier de ce genre de traitement, ou bien le médicament agira-t-il seulement sur les hémoptysies du début? — Nous avons vu, arrêtées par cette médication, des hémoptysies du début et des hémoptysies de la période caverneuse. En préconisant ce traitement pour ces dernières, nous admettons volontiers qu'il sera inefficace quand l'hémorragie sera due à l'ulcération d'un gros vaisseau ou à la rupture d'un anévrisme de Rasmussen. Mais toutes les hémoptysies de la fin de la tuberculose ne sont pas en rapport avec ces lésions anatomiques et dans bien des cas, il doit s'agir, comme le pense M. le professeur Tripier, d'un processus de pneumonie tuberculeuse hémorragique; processus très fréquent chez les cavitaires et qui selon cet auteur est à l'origine de la plupart des hémoptysies.

Nous ne voulons pas entrer dans de plus amples détails. On nous pardonnera certainement de ne pas préciser davantage l'emploi du nitrite d'amyle et de ne pas opposer ce médicament seulement à telle ou telle forme anatomique des lésions tuberculeuses hémorra-

gipares. On nous pardonnera également de ne pas nous livrer dans ce travail à une digression trop longue sur la pathogénie des hémorragies pulmonaires chez les tuberculeux.

Adrénaline.

Lorsque les propriétés vaso-constrictives puissantes de l'adrénaline furent connues, on songea presque aussitôt à les appliquer un peu partout, et, pendant quelque temps, on put croire, certains croient peut-être encore, qu'on avait enfin trouvé un moyen de combattre les hémorragies inaccessibles au traitement chirurgical.

On proposa tour à tour contre l'hémoptysie : l'injection sous-cutanée à la dose de un demi à 1 milligramme, l'ingestion par voie stomacale, les injections intraveineuses, intratrachéales ou même en plein parenchyme pulmonaire.

Force est bien de recourir à l'expérience pour savoir si toutes les voies d'introduction permettent d'observer des effets vaso-moteurs. Or, l'expérimentation a montré que par la voie sous-cutanée l'adrénaline n'avait aucune influence sur les vaisseaux (SIMONOVITCH¹, CARNOT et JOSSERAND².) L'injection intratrachéale ne donne aucune élévation de pression artérielle (CARNOT et JOSSERAND.) L'application directe sur le poumon ne produit pas de pâleur de l'organe (VELICH.) L'injection intrapulmonaire elle-même donne une élévation de pression assez nette mais beaucoup moins considérable que celle consécutive à l'injection intraveineuse. Ni l'une, ni l'autre,

¹ Th. de Saint-Petersbourg, 1904, et *Sobrem therapia*, 1903.

² Société de Biologie, 29 novembre 1902.

n'ont été capables de ralentir les hémorragies artificiellement provoquées par section directe de l'organe (CARNOT et JOSSEMAND).

Ceci permet bien d'élever quelques doutes sur les succès publiés. Et pourtant, nous trouvons dans la littérature quelques cas d'apparence favorable. SOUQUES et MOREL¹ rapportent neuf cas d'hémoptyxies où l'hémostase fut obtenue à la suite d'une injection hypodermique d'adrénaline. Mais entre l'administration du médicament et l'arrêt de l'hémorragie, il s'est écoulé 15, 25, 30 minutes, 1 h. 1 heure 30, 3 h. 40, 6 heures. On peut bien faire abstraction des derniers cas où l'hémostase se produisit plus d'une heure après l'injection. Restent cinq observations qui, à notre avis, ne sont pas moins discutables. MARTINET qui, dans un article de la *Presse médicale* (11 nov. 1905), étudie l'influence de l'adrénaline dans les hémoptyxies, rapporte la statistique des auteurs précédents et ne considère comme démonstratives que les cinq premières observations. Nous sommes plus sévère que cet auteur et nous considérons que les trois cas où l'hémoptyxie cessa, de quinze à trente minutes après l'injection, ne sont pas plus probants; car fréquents sont les exemples d'hémorragies pulmonaires s'arrêtant spontanément au bout d'un temps moins long.

Quelques autres auteurs prétendent avoir retiré un certain profit des injections d'adrénaline dans les hémoptyxies (KIRCH², HOMER-DUPUY³, etc.).

¹ Soc. méd. des Hôp. de Paris, 14 nov. 1902.

² *Deutsche med. Wochen*, 26 nov. 1903.

³ *Therap. Gazette*, 15 octobre 1903.

Par injection intrapulmonaire VAQUEZ, GAILLARD auraient obtenu quelques bons résultats ; mais, de l'avis des auteurs qui l'ont employé, c'est là un procédé dangereux, soit par les effets toxiques, soit par les accidents que peut donner une ponction du poumon. Gaillard a rapporté un cas de pneumothorax consécutif à une injection intraparenchymateuse.

L'injection intratrachéale essayée par BOUCHARD, par LENOIR est non moins dangereuse. Il faut redouter dans ce cas la toux réflexe ainsi provoquée et qui ne peut que favoriser mécaniquement l'hémorragie¹.

Des voix discordantes assez nombreuses se sont du reste élevées contre l'adrénaline : L'adrénaline est un médicament utile contre les hémoptysies qui se produisent dans la première période de la tuberculose ; par contre, elle doit être proscrite dans le traitement des hémoptysies cavitaires (JUAN CARRET²). Dans les hémoptysies, l'action de l'adrénaline n'est nullement supérieure à celle des moyens usuels (SCHLESINGER³). Les propriétés hémostatiques de l'adrénaline paraissent ne pas devoir être mises à profit dans le traitement des hémoptysies (DUNGANSON⁴). Dans un cas, Dungan-son a vu le pouls devenir dur et l'hémorragie augmenter. Dès que le traitement par l'adrénaline fut abandonné, le pouls devint mou et l'hémorragie cessa.

Enfin CARNOT⁵, après avoir rappelé quelques-uns

¹ Voir Josué, Soc. méd. des Hôp. de Paris, 3 janvier 1906.

² *Revista Especialidades*, 5 août 1905.

³ *Wien. med. Woch.*, 2 avril 1904.

⁴ *British medical Journal*, 12 mars 1904.

⁵ *La Médication hémostatique, Monographies cliniques*, 1903.

des travaux auxquels nous avons fait allusion, conclut :
« On doit enfin se rappeler que l'adrénaline est un médicament très actif, souvent dangereux, principalement chez les cardiaques, à cause de son action immédiate sur le cœur et de la mort subite qu'il occasionne parfois et, chez les pulmonaires, à cause de la fréquence de l'œdème aigu du poumon.

Nous n'avons pour notre part jamais employé l'adrénaline dans les hémorragies pulmonaires, mais si nous rapprochons les faits cliniques précédents des constatations expérimentales, nous croyons pouvoir maintenant intégralement la conclusion à laquelle nous avaient conduit nos recherches sur l'animal, et que nous avons déjà formulée : l'adrénaline, si elle était injectée dans les veines (la seule façon rationnelle de l'administrer pour en obtenir un effet vaso-moteur) serait un très mauvais médicament de l'hémoptysie. Nous ajoutons volontiers, pour les auteurs qui l'ont employée en injection sous-cutanée, qu'administrée ainsi, il n'est pas absolument prouvé qu'elle soit nuisible, mais il est suffisamment démontré, par contre, qu'elle n'est d'aucune efficacité.

Ergot de seigle.

L'ergot fut le premier vaso-constricteur employé contre les hémoptysies mais si, expérimentalement et cliniquement, son action sur l'utérus fut solidement établie, il n'en fut pas de même sur la circulation pulmonaire. HOLMES, dans sa thèse¹, admet l'action vaso-

¹ Th. Paris 1870.

constrictive pulmonaire, mais n'en donne aucune preuve. FÉROLHAC¹ rapporte un certain nombre d'observations d'hémoptysies, traitées par l'ergotine. Elles sont peu concluantes et assez contradictoires : ce sont celles de SPAZZANI, LEVRAT-PERROTON, PIGNACCA, CABINI etc. HERVIEU² signale quelques bons effets des injections d'ergotine dans les hémoptysies. TROUSSEAU, dans son *Traité de thérapeutique*, n'accorde de valeur à l'ergot que comme modificateur de la fibre utérine. A propos de son action sur les hémorragies pulmonaires, il conclut que les observations citées plus haut de Spazzani, Cabini, Pignacca, etc., sont peu probantes. Sur 8 cas relatés par ces différents auteurs, il n'en conserve qu'un où l'ergot semble avoir agi véritablement. L'ergotine Bonjean considérée par son auteur comme très efficace a en réalité, suivant Trousseau, peu d'action sur les hémoptysies et il rappelle l'avis de GERMAIN SÉE, qui, l'ayant employée dans 8 cas, n'eut que des insuccès.

DUJARDIN-BAUMETZ dans son *Dictionnaire de thérapeutique*, conseille l'ergotine et l'ergotinine contre les hémorragies pulmonaires, mais il ne donne aucun détail sur le mode d'action de ces médicaments en pareil cas, et il ne rapporte non plus aucune observation. HAYEM dans son livre, de même que Trousseau, ne retient que l'action sur l'utérus. Il indique à peine son emploi dans les hémoptysies et se borne à dire qu'il a pu réussir quelquefois dans les formes congestives. CAPITAN dans le *Traité de thérapeutique appli-*

¹ Th. Paris 1873.

² Th. Paris 1878.

quée d'Albert Robin, estime que, bien que l'ergot soit un médicament classique dans les hémorragies, son utilité doit être très discutée. En ce qui concerne son emploi dans les hémoptysies, « il faut en user avec précaution, dit-il, à cause de l'augmentation de la tension veineuse qu'il peut produire ». MANQUAT estime que c'est un médicament très efficace dans les hémorragies bronchiques parce qu'il agit sur des vaisseaux riches en fibres lisses et que la tension sanguine est diminuée de ce fait dans le réseau bronchique. Il est à redouter au contraire dans les hémorragies pulmonaires, parce qu'il augmente la tension sanguine dans le réseau à sang noir. En admettant que cette vue de l'esprit soit justifiée, ce qui au surplus est douteux, nous pensons que la distinction sera toujours impossible à faire en clinique.

A la séance de la Société médicale des hôpitaux de Lyon¹, où nous fîmes avec notre maître, M. le professeur PIC, une communication sur « quelques applications nouvelles de la médication vaso-motrice au traitement des hémoptysies, MM. LÉPINE, TRIPIER, TRIS-SIER, prirent la parole pour dire qu'ils n'avaient jamais observé de résultats favorables à l'administration de l'ergot qu'ils avaient fréquemment employé.

VERGNIAUD² dans une note sur l'emploi de l'ergotinine rapporte une observation qui nous paraît donner la mesure du mode d'action de ce médicament. Dans ce cas, l'ergot fut employé après la cessation d'une hémoptysie abondante, le malade étant en état de syncope.

¹ 23 janvier 1906.

² *Bulletin général de Thérapeutique*, 15 septembre 1896.

Deux injections d'un centimètre cube d'Ergotinine Tanret le firent revenir à lui. Comme du reste le dit Vergniaud lui-même ; ce n'est pas comme hémostatique que l'ergot avait agi dans ce cas, puisque l'hémoptysie était arrêtée, mais comme cardio-tonique et stimulant du système nerveux.

CARNOT¹ dans une monographie sur la médication hémostatique écrit : « Dans les hémorragies pulmonaires, l'action de l'ergot est très contestable et très contestée. Les résultats cliniques sont en effet peu remarquables ; on emploie beaucoup l'ergotine faute de mieux contre les hémoptysies des tuberculeux, mais l'hémoptysie est rarement jugulée par ce seul moyen. »

La plupart des auteurs sont donc d'accord pour attribuer une valeur très restreinte à l'ergot et à ses préparations dans le traitement des hémorragies pulmonaires.

Pour notre part, nous avons bien souvent employé l'ergot de seigle il y a quelques années. Nous n'avons dans aucun cas obtenu un effet rapide : et après toutes nos tentatives, le doute était déjà venu dans notre esprit concernant l'efficacité de ce remède. Nous pensions déjà à cette époque que les cas douteux d'apparence relativement favorable pouvaient tout aussi bien être des arrêts spontanés de l'accident.

L'action hémostatique de l'ergot n'est donc prouvée ni expérimentalement ni cliniquement et ce corps ne mérite pas d'être conservé au moins en tant que médicament d'urgence dans le traitement des hémoptysies.

¹ *La médication hemostatique. Monographie clinique* 1906.

En nous exprimant ainsi, nous ne visons bien entendu que l'action hémostatique de l'ergot sur les vaisseaux du poumon. Nous ne nions nullement le rôle toni-cardiaque que les auteurs lui attribuent et par conséquent les effets heureux que l'on en peut obtenir après une hémoptysie abondante pour relever la tension et tonifier le cœur. C'est là une question qui n'entre pas dans le cadre de notre sujet et que nous ne voulons pas étudier ici.

Pour terminer cette étude, nous ferons sur la médication hémostatique interne par les agents vaso-moteurs, quelques simples remarques suggérées par nos recherches et notre pratique.

I. — Et d'abord nous tenons à insister sur la difficulté qu'il y a à juger une médication hémostatique en clinique, lorsque les effets de cette médication ne sont pas absolument immédiats. Les doutes les plus sérieux sur l'efficacité d'une drogue sont parfaitement autorisés lorsqu'on observe après son administration un arrêt de l'hémorragie non pas immédiatement, mais à une échéance plus ou moins éloignée. En effet, il est parfaitement possible dans ce cas que l'arrêt soit spontané. L'organisme dispose d'assez de moyens de défense pour venir à bout à lui seul d'une hémorragie peu grave (vaso-constriction locale spontanée, coagulation du sang, réparation vasculaire, etc.¹).

¹ VOIR CARNOT : *La défense de l'organisme contre les hémorragies et le mécanisme de l'hémostase spontanée*, (Loc. cit.).

II. Nous avons suffisamment insisté sur les différences de réaction des vaisseaux à un même agent, suivant les territoires. Nous y revenons à la fin de ce travail simplement pour dire que ce n'est pas seulement un fait d'observation expérimentale sur les animaux. Il trouve sa confirmation en clinique. M. le professeur LEPINE qui se plaît parfois à signaler les « *effets contraires* » des médicaments, a vu l'ergotine amener chez un de ses malades, de la rougeur de la face, des douleurs encéphaliques, phénomènes en rapport avec la congestion de ces différentes régions¹. Des faits semblables seraient sans doute plus souvent observés si l'attention des cliniciens était attirée sur la possibilité de leur production.

De même qu'il y aura lieu de se montrer prudent dans l'interprétation des succès obtenus; il faudra donc donner des médicaments vaso-moteurs, en cas d'hémorragie, avec quelque circonspection. Il faudrait avant de fixer définitivement les indications thérapeutiques de chaque agent particulier, reprendre l'étude de cet agent sur les circulations locales.

III. — Au surplus, l'expérimentation, qui nous renseigne sur les effets vasculaires de certains médicaments ne permet bien souvent pas de tirer des conclusions irréfutables concernant l'action hémostatique de ces médicaments en présence d'un cas particulier. En effet de ce qu'un agent thérapeutique est vaso-constricteur pour une région donnée, on sera en droit de conclure qu'il arrêtera jusqu'à un certain point des hémorragies

¹ Voir *Semaine Médicale* 1891, p. 465.

capillaires ou veineuses, mais il sera assurément sans effet sur des hémorragies se produisant grâce à la lésion d'artères même de petit calibre. L'augmentation de tension sanguine contrebalance dans ce cas la diminution de calibre du vaisseau. Or en clinique, il est le plus souvent bien difficile de savoir à quel processus on a affaire.

IV. — On doit voir bien rarement avec d'autres agents, la combinaison d'effets éminemment favorables à l'arrêt des hémorragies que nous avons observée avec le nitrite d'amyle au niveau du poumon : diminution considérable de la quantité de sang dans un organe et constriction légère des vaisseaux de cet organe.

V. — L'action de certains médicaments vasculaires sur la fibre lisse peut faire espérer l'hémostase par un mécanisme différent de celui que nous avons envisagé jusqu'ici. Mais on ne se trouve pas toujours dans des conditions comparables aux vaisseaux de l'utérus et aux effets de l'ergot.

L'ergot lui-même est loin d'avoir sur tous les organes à fibres lisses une action aussi intense que sur l'utérus. Nous avons souvent observé (expériences inédites) avec cet agent *une légère augmentation des contractions péristaltiques, de l'estomac, de l'intestin et de la vessie*, très différente de la contraction quasi tétanique qu'on observe pour l'utérus. Nous nous demandons si la production de mouvements péristaltiques légers n'est pas pas plutôt une circonstance défavorable à l'arrêt d'hémorragies du tube digestif en

empêchant la formation d'un caillot. Il semble bien en tout cas qu'il y ait quelque contradiction à donner en même temps (chose qui est souvent faite en clinique) dans les hémorragies du tube digestif, l'opium et l'ergot ; l'opium pour immobiliser l'estomac et l'intestin, l'ergot qui en augmente les contractions péristaltiques.

L'action d'autres médicaments vasculaires sur les organes à fibres lisses paraît encore plus inutilisable en thérapeutique. L'adrénaline agit sur les réservoirs contractiles d'une façon variable suivant les organes (décontraction de la vessie, contraction des muscles bronchiques, de la vésicule biliaire, du cholédoque, de l'œsophage, de l'intestin grêle, de l'utérus) DOYON.

Elle agit quelquefois d'une façon variable sur le même organe suivant les expériences. L'estomac, tantôt se contracte, tantôt, se décontracte (DOYON). Nous avons observé nous-même (expérience inédite) une fois, la contraction de la vessie, alors qu'on voit en général une décontraction de cet organe.

Le nitrite d'amyle est sans grande action sur les organes à fibres lisses. Nous n'avons observé aucune influence sur l'estomac, sur l'intestin, sur les muscles bronchiques (expériences inédites). En ce qui concerne les muscles bronchiques, DOYON a constaté quelquefois une décontraction, mais il estime que des causes d'erreur ont pu intervenir, au point qu'il considère actuellement ses expériences comme non démonstratives (*communication orale*).

Par contre, nous avons souvent vu une contraction de la vessie. Ces contractions vésicales par le nitrite

d'amyle avaient du reste été signalées autrefois par PELLACANI¹.

VI. — Les médicaments vaso-moteurs, en admettant que leur action thérapeutique soit démontrée dans certains cas d'hémorragie, ne peuvent être considérés que comme des médicaments d'urgence dont l'action sera essentiellement temporaire. Ils permettront à d'autres influences modificatrices heureuses de se produire, en particulier à la coagulation du sang qui est un des premiers processus de guérison. Leur emploi ne dispensera donc nullement de celui d'autres médicaments dont on connaît l'efficacité en particulier sur la coagulation du sang.

¹ Arch. italiennes de Biologie, 1882, II, p. 302.

CONCLUSIONS

I. Une influence quelconque, un médicament vaso-moteur par exemple, n'agit pas forcément de même sur tous les territoires vasculaires de l'économie. De l'action connue d'un poison sur la circulation générale, on ne peut nullement conclure à son action sur les vaisseaux d'un organe particulier.

II. Les méthodes employées pour l'étude des phénomènes vaso-moteurs au niveau du poumon sont de valeur très inégale. La méthode graphique est indirecte et ne peut se passer d'un contrôle. Les circulations artificielles sont un mauvais moyen d'investigation au moins pour les questions qui nous préoccupent. Elles ne tiennent compte en effet, que de l'action directe sur les vaisseaux. Elles ne peuvent permettre aucune conclusion quand il s'agit de déterminer l'influence, sur la circulation pulmonaire, de médicaments qui ont, en même temps qu'une action vasculaire, des effets cardiaques, nerveux, etc.

La méthode la plus sûre, la plus simple, la seule directe est la méthode coloriscopique.

C'est elle que nous avons employée concurremment avec la méthode graphique.

III. Les résultats obtenus avec ces deux méthodes permettent de formuler les conclusions suivantes :

Le nitrite d'amyle anémie le poumon, en partie, par la constriction des vaisseaux pulmonaires, en partie par la stase dans les vaisseaux dilatés de la grande circulation, stase diminuant l'afflux du sang au cœur droit.

L'adrénaline a une action constrictive extrêmement légère ou nulle sur les vaisseaux de la petite circulation. La constriction énergique qu'elle produit sur les vaisseaux aortiques est très rapidement suivie d'une dilatation probablement passive et d'une surcharge sanguine considérable des vaisseaux pulmonaires.

Des préparations *d'ergot de seigle* que nous avons expérimentées, les unes ont une action vaso-constrictive légère sur le poumon, les autres n'ont aucune influence.

IV. Au point de vue thérapeutique, ces résultats nous expliquent les faits observés en clinique.

Le nitrite d'amyle est un excellent agent thérapeutique de l'hémoptysie. En tous cas, il a l'avantage considérable d'être un médicament d'urgence. Quand il arrête l'hémoptysie (et ce résultat est obtenu le plus souvent sinon toujours quand le remède est bien administré) il agit d'une façon immédiate et brusque.

L'adrénaline est un médicament dangereux. En injection sous-cutanée, il n'a aucune action sur le calibre des vaisseaux et les résultats favorables qu'on a publiés sont sans doute de simples coïncidences. En injections intraveineuses, il augmenterait très probablement d'une façon notable l'hémorragie pulmonaire.

L'ergot de seigle ne peut être considéré comme un médicament d'urgence de l'hémoptysie. Les doutes qu'émettent un grand nombre d'auteurs sur la valeur thérapeutique de cet agent sont confirmés par nos expériences et notre pratique au lit du malade. Nous n'avons pas envisagé la question de savoir s'il était utile de donner des toniques cardio-vasculaires en cas d'hémorragie et si à ce point de vue l'ergot méritait d'être conservé.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

PIC.

Vu :

LE DOYEN,

L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 26 mars 1908.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

P. JOUBIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Nous ne donnons la Bibliographie que de la partie expérimentale. Pour la partie clinique, on trouvera les indications dans les thèses de FÉROLHAC et HERVIEU, dans celle de BOURLAND. De plus, nous avons indiqué au cours de notre travail les ouvrages consultés.

Nitrite d'Amyle.

- OPENCHOWSKI. — Das Verhalten des kleinen kreislaufs gegenüber einigen pharmakologischen Agentien besonders gegen die Digitalisgruppe (*Zeitschrift für klinische medicin*, 1889, t. XVI, p. 201-222).
- BRADFORD ET DEAN. — The pulmonary circulation (*The Journal of Physiology*, 1894, t. XVI, p. 34-96).
- WOOD. — A physiological study of the pulmonary circulation (*American Journal of physiology*, 1902, t. VI, p. 283-295).
- MELLIN. — Ueber die Einwirkung einiger Gifte auf den Kleinen Kreislauf (*Skandinavisches Archiv. für Physiologie*, 1904, t. XV, 147-208).
- PLUMIER, — Action de la trinitrine et du nitrite d'amyle sur la circulation cardio-pulmonaire (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 mai 1905, p. 484-496).
- PIC ET PETITJEAN. — Effets comparés du nitrite d'amyle sur la grande et la petite circulation (*Société de Biologie de Paris*, 20 janvier 1906).

Adrénaline.

- CYBULSKY ET SCYMONOVITZ. — De la fonction des capsules surrénales. Communication du professeur Cybulsky à la Société de médecine de Cracovie (en polonais) (*Gazeta lekarska*, 1895, n° 12).
- A. VELICH. — Ueber die Einwirkung des Nebennierenextractes auf den Blutkreislauf (*Wiener med. Wochensch.*, 1898, n° 26).
- CARNOT ET JOSSERAND. — Sur la valeur hémostatique de l'adrénaline (*Société de Biologie*, 29 novembre 1902).
- MELLIN. — *Loc. cit.*
- BRODIE ET DIXON. — Contributions to the physiology of the lungs. Part II. On the Innervation of the pulmonary Blood Vessels; and some Observations on the Action of suprarenal Extract (*The Journal of Physiology*, 1904, t. XXX, p. 476-502).
- LÉON PLUMIER. — Action de l'adrénaline sur la circulation cardio-pulmonaire (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, 15 juillet 1904, p. 655).

Seigle ergoté.

- HOLMES. — *Etudes expérimentales sur le mode d'action de l'ergot de seigle* (Th. de Paris, 1878). (Pas d'expériences sur la circulation pulmonaire.)
- BRADFORD ET DEAN. — *Loc. cit.*
- MELLIN. — *Loc. cit.*
- PLUMIER. — Action du seigle ergoté et de l'ergotine sur la circulation pulmonaire (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 janvier 1905, p. 13-26).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — Circulations locales et phénomènes vaso-moteurs	19
CHAPITRE II. — Des méthodes servant à l'étude des phéno- mènes vaso-moteurs, en particulier dans le domaine de la petite circulation.	25
CHAPITRE III. — Action du nitrite d'amyle sur la petite circulation.	41
CHAPITRE IV. — Action de l'adrénaline sur la circulation pulmonaire	63
CHAPITRE V. — Action des préparations d'ergot de seigle sur la circulation pulmonaire	79
CHAPITRE VI. — Données cliniques concernant l'emploi du nitrite d'amyle, de l'adrénaline et de l'ergot de seigle dans les hémoptysies	91
CONCLUSIONS.	109
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	113

